

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-076878

(43)Date of publication of application : 16.03.1990

(51)Int.Cl.

C07D471/06
// A61K 31/47

(21)Application number : 01-135552

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 29.05.1989

(72)Inventor : SUGAYA SUSUMU
MIMURA YUKITERU
SHIDA YASUSHI
OSAWA YUTAKA
MATSUKUMA MASAO
AKINAGA SHIRO
MORIMOTO MAKOTO

(30)Priority

Priority number : 63151677 Priority date : 20.06.1988 Priority country : JP

(54) PYRAZOLOACRYDONE DERIVATIVE

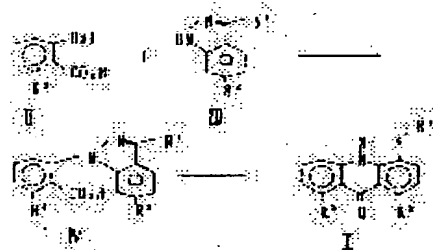
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds represented by formula I [R1 is CH₂X [X is H, halogen, OR₄, SR₄ (R₄ is H or alkyl), etc.] or COY (Y is H, OR₄, etc.); R₂ is H, halogen, NO₂, NR₄AR₄B (R₄A and R₄B are R₄, heterocycle together with N bonded thereto or alkanoyl) or OR₄C (R₄C is R₄); R₃ is H, halogen, OH, alkoxyl or benzyloxy} and salts thereof.

EXAMPLE: 2-Carboxy-6H-pyrazolo[4,5,1-d,e]acridin-6-one.

USE: An antineoplastic agent effective to leukemia, stomach cancer, colon cancer, lung cancer, mammary cancer, uterine cancer, etc., of mammals including human.

PREPARATION: A 2-halogenobenzoic acid of formula II is reacted with an equimolar imidazole in the presence of an base and cupric oxide as a catalyst and the resultant compound of formula IV is heated and cyclized in an acid such as sulfuric acid or polyphosphoric acid, thus obtaining a compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

case No. 564

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-76878

⑬ Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)3月16日

C 07 D 471/08
// A 61 K 31/47

ADU

8829-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全36頁)

⑮ 発明の名称 ピラゾロアクリドン誘導体

⑯ 特 願 平1-135552

⑰ 出 願 平1(1989)5月29日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)6月20日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-151677

① 発 明 者	菅 谷 享	奈良県奈良市三碓町696
② 発 明 者	三 村 幸 輝	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
③ 発 明 者	志 田 康	静岡県駿東郡長泉町納米里410-1
④ 発 明 者	大 澤 豊	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
⑤ 発 明 者	松 隈 征 夫	東京都練馬区大泉町5-29-12
⑥ 発 明 者	秋 永 士 朗	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
⑦ 発 明 者	森 本 眞	静岡県駿東郡長泉町下土狩203-5
⑧ 出 願 人	協和薬工工業株式会社	東京都千代田区大手町1丁目6番1号

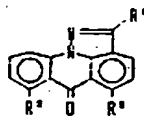
明 細 書

1. 発明の名称

ピラゾロアクリドン誘導体

2. 特許請求の範囲

式



(式中、R¹は、-CH₂X〔式中、Xは水素、ハロゲン、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR¹を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす〕、-OR¹または-SR¹を表わし、R¹は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、該アルキル基の置換基は、ハロゲン、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR¹を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす〕、

-OR¹または-SR¹を表わし、R¹は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、該アルキル基の置換基は、ハロゲン、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR¹を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす〕、-OR¹または-SR¹を表わし、R¹は水素または低級アルキルを表わす〕または-COY〔式中、Yは水素、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は前記と同義である〕または-OR¹〔式中、R¹は前記と同義である〕を表わす〕を表わし、R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は、前記R¹¹およびR¹²の定義と同義であるか、あるいはハロゲンで置換されていてよい低級アルカノイルを表わす〕または-OR²〔式中、R²は前記R¹の定義と同義である〕を表わし、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表わす〕で表わされるピラゾロアクリドン誘導体およびその変型上

許容される塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体に関する。

従来の技術

ピラゾロアクリドン誘導体としては、8H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン〔後述する式(1)においてR¹~R⁶が水素原子である化合物〕が知られている〔Ann. Chem., 677, 157 (1964)〕が、抗腫瘍活性については知られていない。

抗腫瘍活性を有する4員環複素環化合物として、アントラキノンとピラゾール環がペリ結合したアントラ〔1,9-c, d〕ピラゾール-6 (2H)-オン誘導体が開示されている(特開昭59-51268号公報)。

発明が解決しようとする課題

本発明は、ピラゾロアクリドン誘導体が、抗腫瘍活性を有するという新しい知見のもとに、抗腫

瘍アルキル基の置換基は、ハロゲン、-NR¹¹R¹²

(式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR³を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、-OR⁵または-SR⁵を表わし、R⁵は水素または低級アルキルを表わす)または-COY〔式中、Yは水素、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は前記と同義である)または-OR⁴〔式中、R⁴は前記と同義である)を表わす〕を表わし、

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、-NR¹¹R¹²

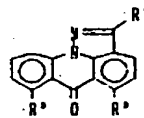
(式中、R¹¹およびR¹²は、前記R¹¹およびR¹²の定義と同義であるか、あるいはハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルを表わす)または-OR¹⁰〔式中、R¹⁰は前記R²の定義と同義である)を表わし、

R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシルまたはベンジルオキシを表わす)で表わされるピラゾロアクリドン誘導体〔以下、化合物(1)という。他の式番号の化合物についても同様である〕およびその薬理上許容される塩に関する。

薬剤として期待される新規ピラゾロアクリドン誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明は、式(1)



(1)

(式中、R¹は、-CH₂X〔式中、Xは水素、ハロゲン、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR³を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、-OR⁵または-SR⁵を表わし、R⁵は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、該アルキル基の置換基は、ハロゲン、-NR¹¹R¹²〔式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR³を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、-OR⁵または-SR⁵を表わし、R⁵は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、

る。

R¹の定義において、隣接する窒素原子と共に形成される複素環としては、5~7員環の複素環を意味し、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、N-置換ピペラジン、ホモピペラジンおよびN-置換ホモピペラジン等の脂環式複素環およびイミダゾール、オキサゾールおよびチアゾール等の芳香族複素環が含まれ、該置換基としては、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイル等があげられる。

式(1)の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシルにおけるアルキル部分は、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6の例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルおよびn-ヘキシル等が、また、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子がそれぞれ含まれる。また、低級アルカノイルは直鎖もしくは分岐状の

炭素数1～6の例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、*n*-ブチリル、イソブチリルおよび*n*-ペンタノイル等が包含され、1～3個の前記したと同様のハロゲンで置換されていてもよい。

化合物(1)の薬理上許容される塩は、薬理上許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物(1)の薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理上許容される金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加

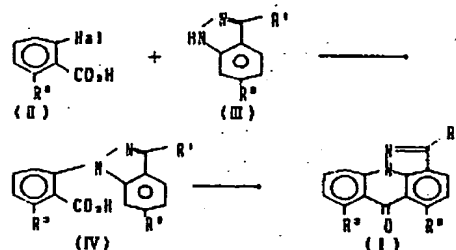
塩としてはリジン等の付加塩があげられる。

以下、化合物(1)の製造法を説明する。しかし、化合物(1)の製造法は、それらに限定されるものではない。

なお、以下に示した製造方法において、定着した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段、酸化、還元、加水分解反応等の方法に付すことにより容易に実施することができる。

方法1.

化合物(1)は次の反応工程に従い得ることができる。



(式中、 $R^1 \sim R^6$ は前記と同様であり、Halはハロゲンを示す)

ここで、Halで示されるハロゲンは塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表す。

反応はまず、2-ハロゲン安息香酸類(II)と当量のインダゾール類(III)とを塩基および触媒としての酸化銅(II)の存在下、ニトロベンゼン等の不活性溶媒中加熱し化合物(IV)を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等が好ましく、化合物(II)に対して1～2当量、酸化銅(II)は0.01～0.2当量で好ましくは0.05～0.1当量が用いられる。反応温度は、120～200℃で特に150～180℃が好ましく、反応は通常0.5～12時間で終了する。

次いで、化合物(IV)を硫酸またはポリリン酸等の酸中、加熱することにより環化した化合物(1)を得ることができる。硫酸を用いる場合、硫酸の量は化合物(IV)に対し1～20倍(重量)好ましくは5～10倍である。反応温度は50～

150℃、特に80～120℃が好ましい。ポリリン酸を用いる場合は化合物(IV)に対して5～100倍、好ましくは20～40倍のポリリン酸を用い、80～200℃、特に120～180℃で反応するのが好ましく、通常反応は0.5～12時間で終了する。

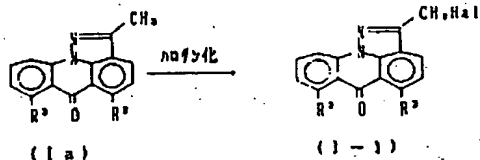
原料化合物(II)は市販品あるいは公知方法(実施例記載の文献参照)で入手することができる。また化合物(III)は、J. Am. Chem. Soc., 74, 2009 (1952) およびケミカル・アブストラクト(CA) 55, 2245b (1966)等に記載の方法あるいはそれに準じて合成することができる。

また、ここに得られる化合物(1)の中には、これを合成中間体として以降に記述する方法2～9等によりさらに新規な化合物(1)を得ることもできる。

方法2: 化合物(1)で R^1 が $-CH_2Hal$ の化合物(1-1)の合成

化合物(1-1)は方法1等で得られる R^1 が $-CH_2(X=H)$ の化合物(1a)より次の反応工

程に従い得ることができる。



(式中、 R^1 、 R^2 およびHalは前記と同義である)

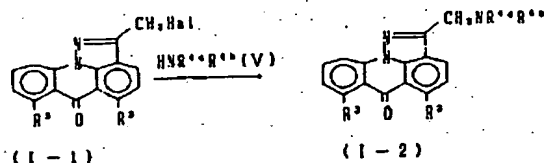
化合物(1a)と0.9~1.1当量のN-ハロゲンサクシニミドまたは0.4~0.6当量の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインとを触媒存在下もしくは無触媒下に不活性溶媒中反応させる。N-ハロゲンサクシニミドとしては特に、N-クロロサクシニミド、N-ブロモサクシニミド等が好ましく用いられる。触媒を用いる場合、過酸化ベンゾイル(BPO)、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)等の触媒が化合物(1a)に対して0.01~0.1当量用いられる。不活性溶媒としては四塩化炭素が好適に使用され、反応は室温から加熱還流下で進行し、通常0.5~

24時間で終了する。

方法3: 化合物(1)で R^1 が $-CH_2NR^{11}R^{12}$

の化合物(1-2)の合成

化合物(1-2)は方法2等で得られる化合物(1-1)とアミン類(V)より得ることができる。



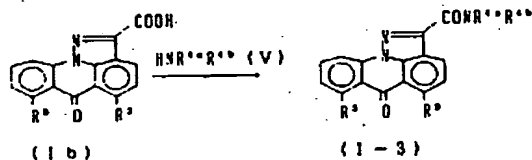
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} およびHalは前記と同義である)

反応は化合物(1-1)と化合物(V)またはその酸付加塩を必要に応じて塩基存在下に不活性溶媒もしくは無触媒下に行う。通常、化合物(V)は化合物(1-1)に対して1当量~大過剰で溶媒を使用しない時は溶媒を兼ね使用することもできる。化合物(V)の酸付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p

ートルエンスルホン酸塩等。以下の記載においても同様である)を用いる時は、塩基として水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩あるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン等の有機アミン類を化合物(V)に対して当量もしくは過剰に、またはそれらを溶媒を兼ねて使用してもよい。また、遊離の化合物(V)を使用する場合も、塩基の存在下に行うことが好ましい場合もある。また触媒として化合物(1-1)に対して0.005~0.2当量のフッ化カリウム、フッ化ナトリウムおよびフッ化セシウム等を添加してもよい。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホンキド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、tert-ブタノール等があげられる。反応は通常冷却から加熱下に行われるが、室温~80℃が好ましく、1~24時間で終了する。

方法4: 化合物(1)で R^1 が $-CONR^{11}R^{12}$ の化合物(1-3)の合成

化合物(1-3)は方法1等で得られる R^1 が $-COOH$ ($Y=OH$)の化合物(1b)より次の反応工程に従い得ることができる。



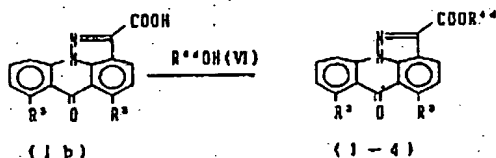
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{11} および R^{12} は前記と同義である)

化合物(1b)と1~2当量の化合物(V)またはその酸付加塩とを不活性溶媒中必要により塩基存在下に縮合剤と共に反応させる。縮合剤としては通常ペプチド化学の分野等で用いられるものが使用可能であるが、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨードが好適に用いられる。その使用量は化合物(V)に対し当量用いられ、通常トリエチルアミン、トリブチルアミン等の塩基の存在下に行われる。塩基の使用量は化合物(1b)に対し1~3当量用いられ、化合物(V)の酸付加

塩を用いる時は、さらに化合物(V)を遊離するに必要な量を加える。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン等があげられる。反応温度は、0℃～80℃、好ましくは室温であり、反応は通常1～48時間で終了する。

方法5: 化合物(I)でR¹が-COOR²の化合物(I-4)の合成

化合物(I-4)は方法1等で得られるR¹が-COOH(Y=OH)の化合物(Ib)より次の反応工程に従い得ることができる。



(式中、R¹およびR²は前記と同義であり、R²は前記R²の定義中の水素を除く基を意味する)
化合物(Ib)とアルコール類(VI)とを通常

(式中、R¹およびR²は前記と同義であり、R²は低級アルキルを意味する)

ここでR²で表される低級アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルを意味し、該低級アルキルおよびハロゲンは前記した式(I)中の定義と同義である。

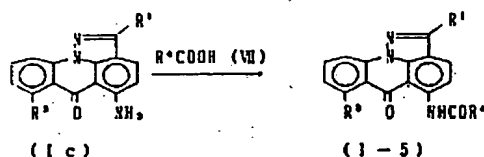
反応は、アミノ体(Ic)をカルボン酸(VII)またはその反応性誘導体、不活性溶媒中必要により塩基の存在下アシル化することにより得ることができる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブROMAイド等の酸ハライドおよび酸酐水物等があげられる。化合物(Ic)に対し化合物(VII)またはその反応性誘導体は1当量～大過剰、また溶媒を兼ねて使用することもできる。塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の三級アミンが、また溶媒を兼ねて使用することもできる。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン等があげられ、反応は氷冷下から加温下で行われるが通常室温付近で、0.25～12時間で終了する。

のエステル化の条件下に反応する。例えば化合物(VI)は溶媒を兼ね化合物(Ib)に対し大過剰使用し、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下、通常50℃～化合物(VI)の沸点までの温度で行われ、1～24時間で終了する。

またエステル化は、縮合剤の存在下に行うこともでき、例えばR²が-NR³R³等の置換基を有するアルキルの場合、より有用である。縮合剤としては2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨードが好適に用いられ、方法4に記載したと同様の方法で実施される。

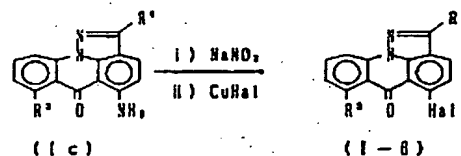
方法6: 化合物(I)でR¹が低級アルカノイルアミノの化合物(I-5)の合成

化合物(I-5)は方法1等で得られるR¹が-NH₂の化合物(Ic)より得ることができる。



方法7: 化合物(I)でR¹がハロゲンの化合物(I-6)の合成

化合物(I-6)は方法1等で得られるR¹が-NH₂の化合物(Ic)より得ることができる。



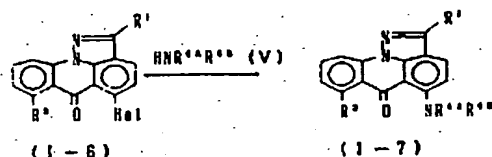
(式中、R¹、R²およびHalは前記と同義である)

化合物(Ic)と亜硝酸ナトリウムを反応させてジアゾニウム塩とし、続いてハロゲン化銅(I)と反応させることにより化合物(I-6)を得ることができる。反応は化合物(Ic)に対し1～1.5当量の亜硝酸ナトリウムを水または硫酸に溶かし、氷冷下に使用した水または硫酸の1.5～5倍量の酢酸を加え、ついで化合物(Ic)を加え、室温に戻すことによりジアゾニウム塩を得る。通常0.25～2時間で反応は終了する。反応液はそ

のまま処理することなく、再び氷冷下に化合物 (1c) に対して1.5～3当量のハロゲン化銅 (1) を加え続いて過ハロゲン化水素酸を先に使用した酢酸と同量加える。その後室温から加温下で反応する。反応は通常50～100℃の間で0.25～2時間で終了する。

方法8: 化合物 (1) で R^1 が $-NR^{**}R^{**}$ の化合物 (1-7) の合成

化合物 (1-7) は方法7等で得られる R^1 がハロゲンの化合物 (1-8) より得ることができる。



(式中、 R^1, R^2, R^{**}, R^{**} および Ha は前記と同義である)

反応は方法3に記載した方法と同様にして行うことができる。

くはアルコール類とジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等の不活性溶媒との混合溶媒中、室温～70℃で0.5～1.8時間で終了する。

方法10: 化合物 (1) で R^1 および/または R^2 が $-OH$ の化合物 (1-9) の合成

化合物 (1-9) は化合物 (1) において R^1 および/または R^2 の対応する基が前記したと同義の低級アルコキシルまたはベンジルオキシである化合物 (1-10) を加水分解することにより得ることができる。

反応は化合物 (1-10) を溶媒を兼ね大過剰の塩酸、臭化水素酸など単独もしくは酢酸等との混合溶媒中、50℃～溶媒の沸点で1～24時間で終了する。

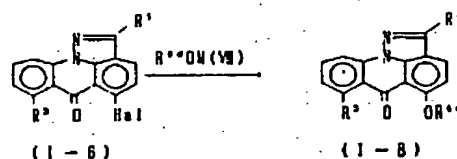
以上、方法1～10を適宜組合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (1) を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は有機合成化学で常用される精製法、例えば、戸

また、化合物 (1-7) で $-NR^{**}R^{**}$ が $-NH(CH_3)_2OH$ である化合物は、化合物 (1c) とエチレンオキシドを反応させることによっても得ることができる。

方法9: 化合物 (1) で、 R^1 が $-OR^{**}$ の化合物 (1-8) の合成

化合物 (1-8) は方法7等で得られる R^1 がハロゲンの化合物 (1-6) より得ることができる。



(式中、 R^1, R^2, R^{**} および Ha は前記と同義であり、 M はアルカリ金属を表す)

ここで、 M で表されるアルカリ金属はリチウム、ナトリウムおよびカリウムを意味する。

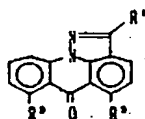
反応は、化合物 (1-6) と1～6当量の化合物 (VII) を $R^{**}OH$ 等の低級アルコール中、もし

過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等にして単離精製することができる。

本発明により得られる化合物 (1) の代表例を第1表に示す。

なお、表中の化合物番号は後述する実施例番号に対応している。

第 1 表



化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
1	COOH	H	H
2	CH ₃	H	H
3	CONH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	H	H
4	CONH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	H	OCH ₃
5	CONH(CH ₃),	H	H
6	CH ₃ Br	H	H
7	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ OH) ₂	H	H
8	CH ₃ NH(CH ₃),	H	H
9	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ Cl) ₂	H	H
10	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	H	H
11	CH ₃	NH ₂	H
12	CH ₃	NHCOCH ₃	H

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
13	CH ₃	NHCOCH ₃	H
14	CH ₃ Br	NHCOCH ₃	H
15	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH ₂	H
16	CH ₃ NH(CH ₃), NH(CH ₃) ₂ , OH	NH ₂	H
17	CH ₃ NH(CH ₃),	NH ₂	H
18	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH ₂	H
19	CH ₃	NH(CH ₃) ₂ , OH	H
20	CH ₃ Br	Br	H
21	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	H
22	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	H
23	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	H
24	CH ₃ Br	Br	OCH ₃
25	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OCH ₃
26	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OCH ₃
27	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	OCH ₃
28	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OH
29	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OH

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
30	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	OH
31	CO ₂ (CH ₃), N(CH ₃) ₂	H	H
32	CH ₃ NH(CH ₃), NHCH ₃	NH(CH ₃) ₂ , NHCH ₃	H
33	CH ₃ NH(CH ₃), NHCH ₃	NH(CH ₃) ₂ , NHCH ₃	H
34	CH ₃ NH(CH ₃), NHCH ₃	NH(CH ₃) ₂ , NHCH ₃	H
35	CH ₃ NH(CH ₃),	NH(CH ₃) ₂ ,	H
36	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	H
37	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	H
38	CH ₃ N(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NHCH ₃	H
39	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	H
40	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	Br	OCH ₃
41	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH(CH ₃) ₂ , OH	OCH ₃
42	CH ₃ NH(CH ₃), N(CH ₃) ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH(CH ₃) ₂ , OH	OH
43	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	Br	OCH ₃
44	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	Br	OH
45	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH(CH ₃) ₂ , OH	OCH ₃

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
46	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH(CH ₃) ₂ , OH	OH
47	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OCH ₃
48	CH ₃ NH(CH ₃), NH ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OH
49	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ OH) ₂	Br	OCH ₃
50	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	OCH ₃
51	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	OH
52	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OCH ₃
53	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ OH) ₂	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OH
54	CH ₃ N(CH ₃ CH ₂ Cl) ₂	NH(CH ₃) ₂ , N(CH ₃) ₂	OCH ₃
55	CH ₃ Br	Br	OH
56	CH ₃ NH(CH ₃),	NH(CH ₃) ₂ ,	OH
57	CH ₃ NH(CH ₃), S(CH ₃) ₂ , OH	Br	OH
58	CH ₃ NH(CH ₃), S(CH ₃) ₂ , OH	NH(CH ₃) ₂ , S(CH ₃) ₂ , OH	OH
59	CH ₃ NH(CH ₃), S(CH ₃) ₂ , OH	NH(CH ₃) ₂ , NH ₂	OH
60	CH ₃ NH(CH ₃), O(CH ₃) ₂ , OH	Br	OH
61	CH ₃ NH(CH ₃), O(CH ₃) ₂ , OH	NH(CH ₃) ₂ , O(CH ₃) ₂ , OH	OH

特開平2-76878 (8)

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
62	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OH
63	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OH
64	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	OH
65	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂	OH
66	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	OH
67	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	Br	OH
68	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OH
69	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ OH	NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	OH
70	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	OH
71	CH ₃ N(CH ₂ CH ₂) ₂	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	OH
72	CH ₃	OCH ₃	H
73	CH ₂ Br	OCH ₃	H
74	CH ₂ Br	OH	H
75	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OCH ₃	H
76	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OH	H
77	CH ₃ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OCH ₃	H
78	CH ₃ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	OCH ₃	H

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
79	CH ₃ S(CH ₂) ₂ NH ₂	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	H
80	CH ₃ S(CH ₂) ₂ NH ₂	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	H
81	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OCH ₃	OCH ₃
82	CH ₃ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OCH ₃	OCH ₃
83	CH ₃ NH(CH ₂) ₂ NH ₂	OH	OH
84	CH ₃ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OH	H

次に、本発明により得られる化合物の抗腫瘍効果および毒性について試験例に示す。

試験例1.

人癌細胞 (H e L a S₃) 生育阻害効果

96穴マイクロタイタープレートにMEM培地 (白水製薬製) および2 mMグルタミンからなる培地 (以下、培地Aという) で3 × 10⁴ 個/mlに懸濁したH e L a S₃ 細胞を0.1 mlずつ各穴に分注した。該プレートを炭酸ガスインキュベーター内で37℃、20時間培養後、培地Aにより適宜希釈した検体 (試験化合物) を0.05 mlずつ加

え、炭酸ガスインキュベーター内で37℃、72時間培養した。培養上清を除去後、残液に培地Aおよび0.02%ニュートラルレッドからなる培地を0.1 mlずつ加え、37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター内で培養し、細胞を染色した。培養上清を除去後、残液を生理食塩水で1回洗浄した。ついで、0.001規定塩酸/30%エタノールで色素を抽出後、マイクロプレートリーダーにより550 nmの吸光度を測定した。無処理細胞と既知濃度の検体で処理した細胞の吸光度を比較することにより細胞の増殖を50%阻害する検体濃度 (IC₅₀) を算出した。その結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物番号	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物番号	IC ₅₀ (μg/ml)
3	2.5	32	1.16
4	2.98	33	2.69
5	7.2	34	1.72
7	6.89	35	3.37
8	4.9	36	3.10
9	0.92	37	2.11
11	2.16	38	2.89
15	0.71	39	8.33
16	0.87	42	0.12
17	1.98	48	0.0030
21	0.17	48	0.0026
22	0.078	51	0.023
23	0.55	58	0.25
25	7.65	62	0.0023
26	0.22	68	0.00075
28	0.0023	69	0.0025
29	0.014	77/77/77 0.009~0.05	
30	0.056		

試験例2.

P388粒水型腫瘍に対する効果

10⁴ 個のP388細胞をDBA/2マウスの腹腔内に移植し、7日目の腹水から細胞を採取した。滅菌生理食塩水で1回洗浄後、滅菌生理食塩水で5 × 10⁴ 細胞/mlの細胞懸濁液を調製した。この0.2 mlを6週令のCDP₁ 雄性マウスの腹腔内に移植した。試験化合物は生理食塩水に溶解し、

腫瘍移植後2-4時間目に腹腔内に投与した。なお1群は5匹のマウスとした。各濃度の試験化合物投与群の各個体の生存日数より、その群における平均生存日数(T)を計算した。一方、非投与群の平均生存日数(C)をもとめ、 $[(T-C)/C] \times 100$ (%)を計算し、延命率(ILS%)とした。結果を第3表に示す。

第 3 表

化合物番号	投与量(mg/kg)	ILS (%)
9	18.8	28
21	37.5	50
22	25	52
23	50	46
25	25	38
26	25	28
28	12.5	> 154
29	12.5	> 121
30	50	81
46	25	> 156
48	50	> 200
51	25	> 186
53	25	> 100
58	100	121
59	12.5	> 134
66	12.5	> 133
67	75	31
70	12.5	> 112
717722C	4~6	57~67

り糖注射液、乳糖注射液、マンニット注射液等に溶解するか、日本薬局方に基づいて凍結乾燥した注射剤や塩化ナトリウムと混合した粉末注射剤としてもよい。また、ポリエチレングリコール、HCO-60(界面活性剤;日光ケミカル社製)等の補助剤、エタノールおよび/またはリボソーム、サイクロデキストリン等の担体を含んでもよい。これらの注射剤は例えば静脈内投与に供せられるが、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与等も可能である。

また化合物(1)またはその塩と適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を常法により混合成型して錠剤、粒剤、粉剤、シロップ等とすることにより経口剤として用いることもできる。さらには化合物(1)またはその塩と常用される担体とを常法により混合成型して坐剤として直腸投与も可能である。

投与量は投与方法、化合物(1)またはその塩の種類、年齢、症状等により異なるが、一般的には人を含む哺乳動物に対し、1日あたり化合物

試験例3

急性毒性

dd_yマウスに試験化合物を1回腹腔内に投与し、1群5匹のマウスの投与後14日間の生死を観察し、各投与群の死亡率より、バーレンス・ケルバー法に従いLD₅₀を算出した。

結果を第4表に示す。

第 4 表

化合物番号	LD ₅₀ (mg/kg)
28	15.7
51	15.7
53	25.0

本発明により得られる化合物は優れた抗腫瘍効果を示し、抗腫瘍剤として有用である。

化合物(1)またはその薬理上許容される塩はそのままあるいは各種の投与形態で用いることができる。例えば化合物(1)またはその塩を注射剤として用いる場合には、希釈剤としてこの分野で常用されているもの、例えば生理食塩水、ブドウ

(1)として0.5~7.5mg/80kgが適当である。また、投与スケジュールも症状や投与量によって変えることができるが、たとえば週1回あるいは3週間に1回などの間歇投与も可能である。

本抗腫瘍組成物は人を含む哺乳動物の白血病、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、子宮癌等に効果があると期待される。

以下に、実施例および参考例を示す。

実施例1.

2-カルボキシ-6H-ピラゾロ(4,5,1-d,e)アควリジン-6-オン(化合物1)

3-インダゾールカルボン酸4.10g、2-クロロ安息香酸3.90g、炭酸カリウム3.90gおよび酸化銅(II)0.18gをニトロベンゼン150ml中170~180℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液に水100mlを加え、不溶物を浮遊した後クロロホルムで洗浄した。水層は活性炭を加え脱色後濾過し、1規定塩酸50mlで酸性にしクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をメタ

ノールクロロホルムエーテルで結晶化して
2.13g (30.2%) の1-(2-カルボキシフ
ェニル)-3-インダゾールカルボン酸を得た。

上記化合物1.06gにポリリン酸27gを加え
120~130℃で3.5時間攪拌した。冷却後、
反応液に水を加え析出する結晶を濾取すること
により標記化合物0.89g (89.9%) を得た。
このうち200mgをジメチルホルムアミド30ml
に溶解し粉末ナトリウムメトキシド0.16gを加
え析出する結晶を濾取し、メタノールから再結晶
することにより標記化合物のナトリウム塩を得た。

融点(℃): >300

元素分析(%): $C_{11}H_7N_3O_3Na \cdot 2.1H_2O$
として

	C	H	N
計算値	55.80	3.48	8.64
実測値	55.44	3.27	8.76

NMR (CDCl₃/DMSO-d₆) δ (ppm):

7.55 (1H, t, J=7.4Hz), 7.75 (1H, t, J=7.7Hz),
7.89 (1H, t, J=7.4Hz), 8.39 (1H, d, J=7.4Hz),

晶化して標記化合物2.17g (51.0%) を得た。

融点(℃): 176~178

元素分析(%): $C_{11}H_7N_3O_3$ として

	C	H	N
計算値	76.91	4.30	11.96
実測値	76.94	4.22	11.96

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.75 (3H, s), 7.35 (1H, t, J=7.6Hz), 7.40
(1H, dt, J=1.7, 7.7Hz), 7.7 (1H, dt, J=1.4,
7.7Hz), 8.05 (1H, dd, J=0.6, 7.8Hz), 8.17
(1H, dd, J=0.8, 8.3Hz), 8.35 (1H, dd, J=0.7,
7.5Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz)

IR (KBr) cm⁻¹:

1664, 1608, 1522, 1496, 1470, 1442

実施例3.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカル
ボニル-6H-ピラゾロ(4,5,1-d,e)ア
クリジン-6-オン(化合物3)

化合物1 132mgと2-クロロ-1-メチル
ピリジニウムヨード140mgをジメチルホルムア

ミド10ml中に懸濁させトリエチルアミン0.153

ml、続いてN,N-ジメチルエチレンジアミン

0.060mlを加え室温で3時間攪拌した。反応液

を減圧濃縮し、残液にメタノールを加え、生成す

る固体を濾取した。このものをクロロホルム-メ

タノールで再結晶し、標記化合物6.40mg (41.7

%)を得た。これを塩化水素を含むエーテル溶液

を用い常法によって塩酸塩とした。

融点(℃): 287~289

元素分析(%): $C_{11}H_{11}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$

として

計算値 59.24 5.39 14.54

実測値 59.13 5.01 14.47

NMR (D₂O) δ (ppm):

3.1 (6H, s), 3.51 (2H, t, J=6.4Hz), 3.82

(2H, t, J=6.4Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz),

7.17 (1H, d, J=7.9Hz), 7.22 (1H, t, J=7.6Hz),

7.43 (1H, d, J=7.3Hz), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz),

7.55 (1H, d, J=7.7Hz), 7.71 (1H, d, J=7.7Hz)

IR (KBr) cm⁻¹:

3430, 1650, 1603, 1506, 1464, 1425

実施例2.

2-メチル-6H-ピラゾロ(4,5,1-d,e)

アクリジン-6-オン(化合物2)

3-メチルインドゾール330g, 2-クロロ

安息香酸3.92g, 炭酸カリウム3.82gおよび

酸化銅(II)0.18gを実施例1と同様に反応さ

せ、1-(2-カルボキシフェニル)-3-メチ

ルインドゾール4.58g (72.7%)を得た。

これにポリリン酸120gを加え、130~

150℃で6時間さらに170~180℃で5時

間攪拌した。冷却後、反応液に水とクロロホルム

を加えて抽出し、クロロホルム層を水洗後無水硫

酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残液

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液

: n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)に付し、

さらにクロロホルム-酢酸エチルエーテルで結

1667, 1850, 1804, 1542, 1504, 1488, 1438

実施例4.

7-メトキシ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物4)

3-インダゾールカルボン酸1.16g, 2-プロモ-6-メトキシ安息香酸〔Chem. Ber., 107, 3874 (1974)に記載〕0.81g, 炭酸カリウム0.79gおよび酸化銅(II)0.04gを実施例1と同様に反応させ1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-インダゾールカルボン酸0.40g(25.6%)を得た。

これにポリリン酸2.0gを加え、やはり実施例1と同様に反応させ、2-カルボキシ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン0.35g(93.0%)を得た。

上記化合物1.18mgを用い実施例3と同様にN,N-ジメチルエチレンジアミン1.12mgと反応させて標記化合物8.8mg(54.9%)を得た。これを常法に従い塩酸塩とした。

これを常法に従い塩酸塩とした。

融点(℃): 282~283

元素分析(%): $C_{17}H_{16}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$ として

	C	H	N
計算値	57.10	5.52	12.88
実測値	56.93	5.15	12.85

NMR(D₂O) δ(ppm):

3.47(2H, t, J=6.3Hz), 3.54(4H, m), 3.75(2H, t, J=6.4Hz), 4.08(4H, m), 6.92(1H, t, J=7.7Hz), 6.95(1H, t, J=7.7Hz), 7.08(1H, t, J=7.4Hz), 7.22(1H, d, J=7.1Hz), 7.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.49(1H, d, J=7.7Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1672, 1651, 1604, 1542, 1504, 1470

実施例6.

2-プロモメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物6)

化合物2 1.20g, N-プロモサクシニル

融点(℃): 250~251

元素分析(%): $C_{17}H_{16}N_4O_3 \cdot 1.9HCl$ として

	C	H	N
計算値	55.39	5.09	12.92
実測値	55.31	4.88	12.89

NMR(CD₃OD/DMSO-d₆) δ(ppm):

2.90(6H, s), 3.39(2H, t, J=5.4Hz), 3.77(2H, q, J=5.4Hz), 3.98(2H, m), 7.20(1H, dd, J=3.3, 6.5Hz), 7.76(1H, t, J=7.7Hz), 7.88~7.95(2H, m), 8.24(1H, d, J=6.8Hz), 8.52(1H, d, J=7.3Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1857, 1634, 1604, 1542, 1505, 1467

実施例5.

2-(2-メルカリノエチル)アミノカルボニル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物5)

化合物1 132mgと4-(2-アミノエチル)メルカリン141mgを実施例3と同様に反応させ標記化合物8.5mg(60.0%)を得た。

1.00gおよび過酸化ベンゾイル0.06gを四塩化炭素120ml中で6時間加熱還流下に攪拌した。冷却後、反応液を減圧下に約12mlまで濃縮し3~5℃で一晩放置した。生成した固体をろ取りクロロホルム-四塩化炭素で再結晶して標記化合物1.57g(95.8%)を得た。

融点(℃): 199~201

元素分析(%): $C_{17}H_{16}BrN_4O_3 \cdot 0.4H_2O$ として

	C	H	N
計算値	58.24	3.08	8.74
実測値	58.34	2.81	8.50

NMR(CDCI₃) δ(ppm):

4.79(2H, s), 7.47(1H, dt, J=1.1, 8.2Hz), 7.68(1H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, dt, J=1.5, 8.6Hz), 8.24(1H, dd, J=0.8, 8.3Hz), 8.29(1H, dd, J=0.7, 7.9Hz), 8.44(1H, dd, J=0.7, 7.5Hz), 8.50(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1670, 1607, 1511, 1490, 1470, 1437

実施例7.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物7)

化合物8 100mgとジエタノールアミン330mgをクロロホルム10ml中、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をエタノール-アセトンで結晶化した。

さらにエタノール-アセトンで再結晶して標記化合物34mg(31.5%)を得た。

融点(℃): 138~140

元素分析(%): $C_{18}H_{18}N_4O_3 \cdot 0.1H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.28	5.70	12.39
実測値	67.41	5.57	12.46

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm):

2.68~2.72 (4H, m), 3.54~3.58 (4H, m),
4.26 (2H, s), 7.53 (1H, dt, $J=0.9, 8.1$ Hz),
7.71 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.96 (1H, dt, $J=1.3, 7.8$ Hz),
8.23 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz),
8.36 (1H, dd, $J=1.4, 8.1$ Hz), 8.58

実測値 46.91 4.71 10.26

NMR(D $_2$ O) δ (ppm):

3.50 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.70~3.75 (2H, m),
3.81~3.88 (2H, m), 4.04 (4H, t, $J=4.8$ Hz),
4.82 (2H, s), 7.21 (1H, dt, $J=1.3, 7.5$ Hz),
7.39 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J=1.1, 7.8$ Hz),
7.69 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=7.2$ Hz),
8.07 (1H, d, $J=7.5$ Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1657, 1605, 1517, 1492, 1469

実施例9.

2-ビス(2-クロロエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物9)

化合物7 64mgと塩化チオニル1mlを60~70℃で10分間反応した。減圧下に塩化チオニルを除去し、残渣をメタノールに溶かし、活性炭を加え脱色後ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をtert-ブタノールで結晶化して標記化合物の塩酸塩62mg(87%)を得た。

(1H, d, $J=7.7$ Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

3300, 1654, 1607, 1520, 1491, 1471, 1434

実施例8.

2-(2-メルホリノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物8)

化合物6 100mgと4-(2-アミノエチル)メルホリン0.42mlを実施例7と同様に反応させ標記粗生成物を得た。

このものをメタノールに溶かし2.5%臭化水素酸/酢酸溶液0.35gを加え室温で0.5時間攪拌した。減圧濃縮した残渣をメタノールより結晶化し、標記化合物の臭化水素酸塩85mg(50.7%)を得た。

融点(℃): 250~253

元素分析(%): $C_{18}H_{18}N_4O_3 \cdot 2HBr \cdot 0.8H_2O$ として

	C	H	N
計算値	46.83	4.79	10.40

融点(℃): 192~194

元素分析(%): $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

	C	H	N
計算値	54.37	4.56	10.01
実測値	54.33	4.26	9.63

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm):

3.20 (4H, m), 3.88 (4H, m), 4.56 (2H, s),
7.56 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.75 (1H, t, $J=7.7$ Hz),
7.98 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.4$ Hz),
8.37 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=7.7$ Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1657, 1606, 1513, 1471

実施例10.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物10)

化合物6 100mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン0.35mlを実施例7と同様に反応させた後、実施例8と同様にして標記化合物の臭化水

特開平2-76878 (13)

無酸塩 7.1 g (51.3%) を得た。

融点 (°C) : 185 ~ 187

元素分析 (%) : $C_{10}H_{10}N_2O \cdot HBr \cdot 1.9H_2O$
として

	C	H	N
計算値	52.40	5.74	12.86
実測値	52.44	5.47	12.82

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

3.13~3.20 (2H, m), 3.29 (6H, s), 3.52 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.61 (1H, dt, $J=1.3, 7.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.02 (1H, dt, $J=1.3, 7.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J=1.7, 7.7$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=7.5$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1650, 1604, 1513, 1467

実施例 11.

5-アミノ-2-メチル-6-H-ピラゾロ [4, 5, 1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 11)
3-メチル-6-ニトロインダゾール 6.45 g,

融点 (°C) : 256 ~ 258

元素分析 (%) : $C_{11}H_{11}N_3O$ として

	C	H	N
計算値	72.28	4.45	18.86
実測値	72.27	4.32	16.95

NMR (CDCl $_3$) δ (ppm) :

2.65 (3H, s), 8.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (1H, dt, $J=1.1, 8.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77 (1H, dt, $J=1.4, 8.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J=1.2, 8.1$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3374, 3290, 1644, 1617, 1592, 1574, 1501, 1443

実施例 12.

2-メチル-5-トリフルオロアセチルアミノ-6-H-ピラゾロ [4, 5, 1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 12)

化合物 11 63.0 g とトリフルオロ酢酸 10 ml および無水トリフルオロ酢酸 5 ml 中、室温で 30 分間攪拌した。減圧濃縮した残渣にクロロホルムを加え生成した固体を回収し、さらにクロロホルムで洗浄して標記化合物 81.8 g (92.7%) を得た。

2-ヨード安息香酸 46.0 g, 炭酸カリウム 40.8 g および酸化銅 (II) 1.89 g を実施例 1 と同様に変換させ 1-(2-カルボキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール 53.8 g (89.4%) を得た。

このものをエタノール 56.5 ml に懸濁させ 10% パラジウム-炭素 2.83 g を加え、50°C で攪拌した。そこへ、ヒドラジン 1 水和物 2.8 ml を徐々に滴下し、滴下後さらに 1.5 時間加熱還流下に攪拌した。冷却後、反応液をセライトを通して濾過し濾液を濃縮し、1-(2-カルボキシフェニル)-3-メチルインダゾールの粗生成物を得た。

これにポリリン酸 1640 g を加え、185 ~ 175°C で 8 時間攪拌した。冷却後反応液にクロロホルムと水を加え、析出した結晶を回収した後抽出したクロロホルム層を活性炭で脱色、濾過して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をクロロホルム-ヘキサンより再結晶し、先の結晶と合わせて標記化合物 18.8 g (39.8%) を得た。

融点 (°C) : > 300

元素分析 (%) : $C_{11}H_{10}F_3N_3O \cdot 0.2H_2O$ として

	C	H	N
計算値	58.53	3.00	12.04
実測値	58.57	3.83	11.96

NMR (CDCl $_3$) δ (ppm) :

2.81 (3H, s), 7.51 (1H, dt, $J=1.0, 7.7$ Hz), 7.91 (1H, dt, $J=1.6, 7.7$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=0.5, 8.3$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=1.2, 8.1$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1729, 1655, 1621, 1567, 1523, 1489, 1470

実施例 13.

5-アセチルアミノ-2-メチル-6-H-ピラゾロ [4, 5, 1-d, e] アクリジン-6-オン

特開平2-76878 (14)

(化合物13)

化合物11 630 mgをクロロホルム50 mlに溶解し、塩化アセチル0.36 ml脱いてトリエチルアミン0.70 mlを加え室温で16時間攪拌した。さらに塩化アセチル1.44 mlとトリエチルアミン2.8 mlを加え8時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にクロロホルムと水を加え抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（抽出液：クロロホルム：アセトン＝20：1）に付した後さらにクロロホルム－イソプロパノールで再結晶して標記化合物337 mg (43.7%)を得た。

融点(℃)：245～247

元素分析(%)：C₁₃H₁₃N₃O₃・0.1H₂O・

0.1(CH₃)₂CHOHとして

	C	H	N
計算値	69.28	4.88	13.77
実測値	69.15	4.44	13.39

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

	C	H	N
計算値	48.14	2.14	9.91
実測値	48.60	2.05	10.27

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

4.95 (2H, s), 7.55 (1H, dt, J=1.1, 8.2Hz), 7.92 (1H, dt, J=1.4, 8.5Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.1, 8.3Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5Hz), 8.53 (1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 8.84 (1H, d, J=8.5Hz), 13.24 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹ :

1730, 1655, 1617, 1560, 1520

実施例15.

5-アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物15)

化合物14 157 mgをクロロホルム70 mlに加熱溶解させ、冷却後室温でエチレンジアミン1.0 mlを加え一夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をメタノールに溶解し塩化水素を含むエーテル溶液を加え析出する結晶を回収した。

2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 7.44 (1H, dt,

J=0.7, 8.1Hz), 7.82 (1H, dt, J=1.5, 8.5Hz),

7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, d, J=8.6Hz),

8.41 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 8.74 (1H, dt,

J=0.5, 8.8Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ :

1702, 1646, 1612, 1541, 1518, 1490, 1471

実施例14.

2-ブロモメチル-5-トリフルオロアセチルアミノ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物14)

化合物12 877 mg, N-ブロモサクシニミド452 mgおよび過酸化ベンゾイル31 mgを四塩化炭素700 ml中で16時間加熱還流下に攪拌した。反応液を減圧下約70 mlまで濃縮し析出する結晶を回収した。さらにクロロホルムで3回再結晶を行って標記化合物590 mg (54.8%)を得た。

融点(℃)：292～293

元素分析(%)：C₁₃H₈BrF₃N₃O₂として

これを水、メタノール、ジメチルホルムアミドの混合溶液にとかし、活性炭を加えて脱色、濾過した。濾液を減圧下に約2 mlまで濃縮し、エタノールを加えて結晶化して標記化合物の塩酸塩106 mg (67.5%)を得た。

融点(℃)：290～293

元素分析(%)：C₁₃H₈N₃O₂・HCl・0.4H₂Oとして

	C	H	N
計算値	48.16	4.94	16.52
実測値	48.11	4.78	16.47

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.27～3.44 (4H, s), 4.75 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, dt, J=1.0, 8.1Hz), 7.96 (1H, dt, J=1.4, 7.7Hz), 8.19 (1H, d, J=8.0Hz), 8.27 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H, dt, J=1.0, 8.1Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ :

3376, 1652, 1617, 1591, 1506, 1432

実施例 16.

5-アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノチル-8 H-[4.5, 1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 16)

化合物 14 50 mg をクロロホルム 20 ml に加熱溶解させ、冷却後室温で 2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチルアミン 0.2 ml を加え、一夜攪拌した。反応液に少量の 25% 臭化水素酸/酢酸溶液を加えると、油状物が分離した。上澄液を傾斜させて除去し、残った油状物にエーテルを加え結晶化させ、これをメタノール-クロロホルムから再結晶した。さらにメタノールから再結晶して標記化合物の臭化水素酸塩 11 mg (19.7%) を得た。

元素分析 (%) : $C_{19}H_{26}N_4O_3 \cdot HBr \cdot 0.4CH_3CO_2H \cdot H_2O$ として

	C	H	N
計算値	50.14	5.44	14.76
実測値	50.05	5.13	14.78

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

として

	C	H	N
計算値	51.97	5.81	14.43
実測値	52.21	5.75	14.63

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

3.03~4.07 (12H, m), 4.74 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J=1.1, 8.2$ Hz), 7.96 (1H, dt, $J=1.4, 7.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J=1.2, 8.1$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3390, 1652, 1616, 1592, 1505

実施例 18.

5-アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノチル-8 H-ピラゾロ [4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 18)

化合物 14 40 mg をクロロホルム 15 ml に加熱溶解させ、冷却後室温で 2-ジメチルアミノエチルアミン 0.2 ml を加え一夜攪拌した。以下、実施例 17 と同様にして標記化合物の臭化水素酸塩

3.08~3.72 (6H, m), 3.89 (2H, m), 4.74 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.95 (1H, dt, $J=1.4, 7.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3382, 1656, 1618, 1593, 1503

実施例 17.

5-アミノ-2-(2-メルホリノエチル)アミノチル-8 H-[4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 17)

化合物 14 50 mg をクロロホルム 20 ml に加熱溶解させ、冷却後室温で 4-(2-アミノエチル)メルホリン 0.2 ml を加え一夜攪拌した。反応後、25% の臭化水素酸/酢酸溶液 1 ml を加え析出する固体を分別した。母液を減圧下に濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、エーテルを加えて結晶化させ、標記化合物の臭化水素酸塩 12 mg (21.0%) を得た。

元素分析 (%) : $C_{19}H_{24}N_4O_3 \cdot HBr \cdot 1.5H_2O$

を結晶として 30 mg (68.1%) 得た。

融点 (°C) : 200~202

元素分析 (%) : $C_{19}H_{24}N_4O_3 \cdot 0.4HBr \cdot 0.6CH_3CO_2H \cdot 1.8H_2O$ として

	C	H	N
計算値	51.77	5.51	14.94
実測値	51.61	4.88	14.98

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

3.26 (6H, s), 3.26~3.33 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.14 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.66 (1H, dt, $J=1.0, 7.9$ Hz), 7.96 (1H, dt, $J=1.3, 7.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.40 (1H, dd, $J=1.1, 8.1$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3376, 1656, 1617, 1595, 1573, 1508, 1426

実施例 19.

5-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-チル-8 H-ピラゾロ [4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 19)

化合物11 100mgとエチレンオキシド5mlとを酢酸5mlおよび水5ml中、室温で7日間攪拌した。さらにエチレンオキシド2mlと酢酸2mlおよび水2mlを加え1日間攪拌した。析出した結晶をろ取しクロロホルム-四塩化炭素で再結晶して標記化合物30mg (25.6%)を得た。

融点(℃): 240~242

元素分析(%): $C_{11}H_{10}N_2O \cdot 0.2H_2O$ として

	C	H	N
計算値	68.77	5.23	14.15
実測値	68.69	4.98	13.75

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

2.61 (3H, s), 3.53 (2H, q, $J=5.4$ Hz), 3.72 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49 (1H, dt, $J=1.0, 7.7$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J=1.5, 7.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3434, 1652, 1615, 1597, 1570, 1521

元素分析(%): $C_{11}H_{10}BrN_2O$ として

	C	H	N
計算値	45.95	2.06	7.15
実測値	46.06	2.03	6.98

NMR (CDCl $_3$) δ (ppm):

4.93 (2H, s), 7.48 (1H, dt, $J=1.1, 8.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, dt, $J=1.5, 8.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=1.1, 8.2$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1849, 1614, 1603, 1587, 1514, 1480

実施例21.

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物21)

化合物20 100mgをクロロホルム5mlに溶解し、エチレンジアミン2mlを加え加熱還流下に1.5時間攪拌した。反応後、減圧濃縮した残液をメタノールに溶解して、塩化水素を含むイソプロ

実施例20.

5-ブromo-2-ブromoメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物20)

亜硝酸ナトリウム0.38gを硫酸4mlに溶解した液を冷却し、酢酸10ml、続いて化合物11 1.27gを加え室温に戻し、30分間攪拌した。次いで、臭化銅(I) 1.80gおよび濃臭化水素酸10mlを加え80℃で20分間攪拌した。反応液に水30mlを加え冷却し、析出した固体をろ取した。この固体をクロロホルム300ml中で加熱還流し不溶物をろ別した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した残液をイソプロピルエーテルで結晶化して、5-ブromo-2-メチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン 1.39g (87.0%)を得た。

上記化合物1.00gを用い実施例6と同様に反応させて標記化合物0.71g (56.3%)を得た。

融点(℃): 204~205

パノールを加え結晶を析出させた。ろ取した結晶を水-メタノールで再結晶して、標記化合物の塩酸塩5.1mg (40.8%)を得た。

融点(℃): 304~308

元素分析(%): $C_{11}H_{10}N_4O \cdot 3.8HCl$ として

	C	H	N
計算値	46.67	5.32	17.18
実測値	46.74	5.20	16.77

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

3.10~3.48 (6H, m), 3.87 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 4.77 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60 (1H, dt, $J=0.9, 7.7$ Hz), 7.98 (1H, dt, $J=1.3, 4.7$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J=1.2, 7.6$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3420, 1652, 1615, 1594, 1557, 1518

実施例22.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-2-(3-アミノプロピル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化

化合物 22)

化合物 20 100 mg と 1,3-プロパンジアミン 2 ml を実施例 21 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 110 mg (83.4%) を得た。

融点 (°C) : 282 ~ 285

元素分析 (%) : $C_{10}H_{16}N_2O \cdot 3.8HCl$ として

	C	H	N
計算値	48.78	5.81	16.25
実測値	48.88	5.69	16.26

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

2.02 (2H, quint., $J=7.3Hz$), 2.10 (2H, quint., $J=7.8Hz$), 2.91~2.95 (4H, s), 3.21 (2H, m), 3.68 (2H, q, $J=6.5Hz$), 4.68 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.3Hz$), 7.59 (1H, dt, $J=1.0, 7.7Hz$), 7.96 (1H, dt, $J=1.3, 7.7Hz$), 8.27 (1H, dt, $J=8.3Hz$), 8.40 (1H, dd, $J=1.2, 8.1Hz$), 8.43 (1H, d, $J=9.3Hz$)

IR (KBr) cm^{-1} :

3405, 1651, 1614, 1595, 1588, 1515, 1456

IR (KBr) cm^{-1} :

1650, 1616, 1598, 1568, 1519, 1456

実施例 24.

5-ブromo-2-ブromoメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ [4,5,1-d,e] アクリジン-6-オン (化合物 24)

3-メチル-8-ニトロインダゾール 5.31 g, 2-ブromo-6-メトキシ安息香酸 6.93 g から実施例 11 と同様に反応させ、1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-8-ニトロインダゾール (収率 75.9%) を得た。さらに、ニトロ基を還元した 6-アミノ-1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチルインダゾール (収率 100%) を経て塩化した 5-アミノ-7-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d,e] アクリジン-6-オン 1.83 g (28.9%) を得た。

上記化合物 1.67 g を用い実施例 20 と同様に反応させ、5-ブromo-7-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d,e] アクリジン

実施例 23.

5-(2-ジメチルアミノエチル) アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル) アミノメチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d,e] アクリジン-6-オン (化合物 23)

化合物 20 90 mg と N,N-ジメチルエチレンジアミン 3 ml を実施例 21 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 79 mg (57.0%) を得た。

融点 (°C) : 250 ~ 251

元素分析 (%) : $C_{20}H_{28}N_6O \cdot 5.3HCl \cdot 0.2H_2O$ として

	C	H	N
計算値	45.78	5.98	13.93
実測値	45.80	5.78	13.80

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

2.68 (12H, s), 3.23~3.66 (8H, m), 4.01 (2H, q, $J=5.6Hz$), 4.80 (2H, s), 7.25 (1H, d, $J=9.0Hz$), 7.61 (1H, t, $J=7.7Hz$), 7.99 (1H, dt, $J=1.3, 7.8Hz$), 8.29 (1H, d, $J=8.3Hz$), 8.41 (1H, d, $J=7.8Hz$), 8.44 (1H, d, $J=8.8Hz$)

ン-6-オン (収率 83.9%) を経て標記化合物 1.26 g (58.4%) を得た。

融点 (°C) : 251 ~ 252

元素分析 (%) : $C_{18}H_{18}BrN_4O$ として

	C	H	N
計算値	45.53	2.39	6.64
実測値	45.59	2.32	6.49

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) :

3.95 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.12 (1H, dd, $J=1.1, 8.3Hz$), 7.74 (1H, dd, $J=1.2, 8.2Hz$), 7.82 (1H, t, $J=8.2Hz$), 7.84 (1H, d, $J=8.2Hz$), 8.21 (1H, d, $J=8.2Hz$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1657, 1624, 1602, 1516, 1479

実施例 25.

5-(2-アミノエチル) アミノ-2-(2-アミノエチル) アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ [4,5,1-d,e] アクリジン-6-オン (化合物 25)

化合物 24 100 mg と エチレンジアミン 2 ml

をクロロホルム10ml中、加熱還流下に1時間攪拌した。さらにメタノール10mlを加え、1時間加熱還流した。反応後、減圧濃縮した残液にメタノール20mlを加え加熱溶解させ、塩化水素を含むイソプロパノールを加えた。この液を減圧下に約半分の容量まで濃縮し、冷却して得られる結晶をろ取した。これを、水-メタノール-エタノールで再結晶して標記化合物の塩酸塩100mg (79.2%)を得た。

融点(℃): 254~256

元素分析(%): $C_{10}H_{12}N_2O_3 \cdot 3.2HCl \cdot 2H_2O$
として

	C	H	N
計算値	45.06	5.90	15.78
実測値	45.05	5.82	15.58

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

3.12 (2H, m), 3.30~3.48 (4H, m), 3.83 (2H, q, $J=6.3$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J=1.2, 5.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.81~7.83 (2H, m), 8.29 (1H, d,

(3H, s), 4.63 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=2.7, 6.6$ Hz), 7.80~7.87 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3415, 1656, 1597, 1568, 1520

実施例27.

5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物27)

化合物24 150mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン3mlを実施例25と同様に反応させ、標記化合物の塩酸塩82mg (37.6%)を得た。

融点(℃): 229~230

元素分析(%): $C_{24}H_{32}N_6O_3 \cdot 4.4HCl \cdot H_2O$
として

	C	H	N
計算値	46.87	6.29	13.67
実測値	46.95	6.26	13.53

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

$J=9.0$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3420, 1657, 1597, 1570, 1521, 1484

実施例28.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-2-(3-アミノプロピル)アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物28)

化合物24 100mgと1,3-プロパンジアミン2mlを実施例25と同様に反応させ、標記化合物の塩酸塩111mg (84.1%)を得た。

融点(℃): 253~256

元素分析(%): $C_{22}H_{28}N_6O_3 \cdot 3.6HCl \cdot 1.2H_2O$
として

	C	H	N
計算値	47.37	6.07	15.07
実測値	47.55	5.87	14.42

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

1.95~2.15 (4H, m), 2.90~2.96 (4H, m), 3.21 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 3.94

2.88 (6H, s), 3.32 (6H, s), 3.32~3.49 (4H, m), 3.82~3.87 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.95~3.99 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=1.1, 8.2$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=1.1, 8.2$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1656, 1599, 1569, 1515, 1464

実施例29.

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物29)

化合物25の塩酸塩92mgを濃塩酸1.8ml中で11時間加熱還流下に攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残液として得られた結晶を水-メタノール-エタノールから再結晶して標記化合物の塩酸塩85mg (96.5%)を得た。

融点(℃): 251~253

元素分析(%): $C_{20}H_{22}N_6O_3 \cdot 3.3HCl \cdot 1.3H_2O$

特開平2-76878 (19)

として

	C	H	N
計算値	44.73	5.51	16.47
実測値	44.78	5.42	16.19

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.10 (2H, s), 3.28~3.47 (4H, m), 3.88 (2H, q, J=8.1Hz), 4.76 (2H, s), 8.89 (1H, dd, J=7.9Hz), 7.22 (1H, d, J=9.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 13.71 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹ :

3415, 1659, 1594, 1515, 1462

実施例28.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-2-(3-アミノプロピル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物29)

化合物28の塩酸塩170mgから実施例28と同様にして標記化合物の塩酸塩136mg(84.1%)を得た。

e) アクリジン-6-オン(化合物30)

化合物27の塩酸塩68mgから実施例28と同様にして標記化合物の塩酸塩61mg(90.7%)を得た。

融点(℃): 210~211

元素分析(%): C₂₁H₂₀N₄O₂・4.6HCl・0.8H₂O

として

	C	H	N
計算値	45.55	6.05	13.86
実測値	45.51	6.05	13.76

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.86 (6H, s), 3.32 (6H, s), 3.32~3.49 (4H, s), 3.83~3.85 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=8.4Hz), 5.27 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=1.1, 8.1Hz), 7.38 (1H, d, J=9.2Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.2, 8.2Hz), 7.82 (1H, t, J=8.1Hz), 8.52 (1H, d, J=8.9Hz), 13.63 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹ :

1658, 1596, 1574, 1513, 1470

融点(℃): 291~292

元素分析(%): C₂₁H₂₀N₄O₂・2.8HCl・1.9H₂O

として

	C	H	N
計算値	47.52	6.19	15.83
実測値	47.53	5.98	15.67

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

1.99 (2H, quat., J=7.1Hz), 2.12 (2H, quat., J=7.6Hz), 2.90~2.96 (4H, m), 3.17~3.22 (2H, m), 3.69 (2H, quat., J=6.6Hz), 4.65 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.12 (1H, d, J=9.2Hz), 7.65 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.80 (1H, t, J=8.1Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 13.70 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹ :

3420, 1657, 1593, 1575, 1515, 1470

実施例30.

5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]

実施例31.

2-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ)カルボニル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物31)

化合物1 132mgとN, N-ジメチルエチレンジアミン0.061mlを実施例3と同様に反応させ標記化合物159mg(94.9%)を得た。これを常法に従い塩酸塩とした。

融点(℃): 258~259

元素分析(%): C₂₁H₂₄N₄O₂・HCl・H₂Oとして

	C	H	N
計算値	58.54	5.17	10.78
実測値	58.37	4.88	10.86

NMR (D₂O) δ (ppm) :

3.11 (6H, s), 3.74 (2H, t, J=4.9Hz), 4.75 (2H, t, J=4.9Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1Hz), 7.07 (1H, t, J=7.7Hz), 7.20 (1H, dt, J=0.8, 8.1Hz), 7.31 (1H, d, J=7.3Hz), 7.43 (1H, dt, J=1.4, 8.1Hz), 7.47 (1H, dd, J=0.9, 8.1Hz), 7.59 (1H, d, J=7.7Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1724, 1652, 1603, 1506, 1469, 1423

実施例 32.

5-(3-メチルアミノプロピル)アミノ-2-(3-メチルアミノプロピル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物32)

化合物20 260mgをジオキサン20mlに溶解し、N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-1,3-プロパンジアミン2.93gを加え加熱還流下、7.5時間攪拌した。反応後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=30:1)に付すことにより5-(3-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノプロピル)アミノ-2-(3-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノプロピル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン270mg(75.4%)を得た。

上記化合物270mgに25%臭化水素酸/酢酸

溶液5mlを加え、室温下1時間攪拌したのち反応液を減圧濃縮した。残渣を水-メタノール-エタノールから再結晶して、標記化合物の臭化水素酸塩215mg(60.2%)を得た。

融点(℃): 241~242

元素分析(%): $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 3.4\text{HBr} \cdot 0.6\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ として

	C	H	N
計算値	40.50	5.03	11.71
実測値	40.59	5.13	11.70

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

2.07 (4H, m), 2.69 (6H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.04 (4H, m), 3.25 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.68 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.76 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, dt, $J=1.1, 7.6\text{Hz}$), 7.99 (1H, dt, $J=0.9, 7.2\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.42 (1H, dd, $J=1.2, 8.1\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

3412, 1654, 1595, 1570, 1458

実施例 33.

5-(2-メチルアミノエチル)アミノ-2-(2-メチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物33)

化合物20 300mgとN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルエチレンジアミン769mgを実施例32と同様に反応させ5-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル)アミノ-2-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン109mg(32.7%)を得た。

上記化合物31mgを用い実施例32と同様にして標記化合物の臭化水素酸塩19mg(57.5%)を得た。

融点(℃): 266~267

元素分析(%): $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 3.4\text{HBr} \cdot 0.6\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ としてCO₂Hとして

	C	H	N
計算値	40.05	4.90	12.18
実測値	40.20	5.19	11.81

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

2.66 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.26 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.92 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.86 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, dt, $J=1.0, 7.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, dt, $J=1.0, 8.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.43 (1H, dd, $J=1.2, 8.3\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1650, 1614, 1593, 1567, 1514, 1418

実施例 34.

5-(2-エチルアミノエチル)アミノ-2-(2-エチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物34)

化合物20 250mgとN-ベンジルオキシカルボニル-N-エチルエチレンジアミン1.4gを

特開平2-76878 (21)

実施例32と同様に反応させ5-(2-(N-ベンゾキシカルボニル-N-エチル)アミノエチル)アミノ-2-(2-(N-ベンゾキシカルボニル-N-エチル)アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン273mg(85.6%)を得た。

上記化合物を実施例32と同様にして、標記化合物の臭化水素酸塩150mg(52.8%)を得た。

融点(℃): 196~198

元素分析(%): $C_{22}H_{22}N_6O \cdot 3.5HBr$ として

	C	H	N
計算値	40.65	4.90	12.18
実測値	40.20	5.19	11.81

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm):

1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz),
3.06 (2H, q, J=7.1Hz), 3.07 (2H, q, J=7.3Hz),
3.25 (2H, s), 3.39 (2H, t, J=6.5Hz), 3.55
(2H, t, J=6.3Hz), 3.92 (2H, q, J=6.2Hz),
4.86 (2H, s), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 7.62
(1H, dt, J=0.9, 7.6Hz), 8.00 (1H, dt, J=1.2,

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm):

3.22~4.10 (24H, m), 4.78 (2H, s), 7.26 (1H,
d, J=0.0Hz), 7.59 (1H, dt, J=0.9, 7.6Hz),
7.69 (1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 8.27 (1H, d,
J=8.1Hz), 8.39 (1H, dt, J=1.2, 8.1Hz), 8.44
(1H, d, J=8.8Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1652, 1615, 1598, 1568, 1520, 1436

実施例36.

5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノ-2-(2-ジエチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物36)

化合物20 257mgとN,N-ジエチルエチレンジアミン2mlを実施例21と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩276mg(67.4%)を得た。

融点(℃): 286~287

元素分析(%): $C_{22}H_{28}N_6O \cdot 3.9HCl$ として

7.8Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, d,
J=9.3Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.3, 8.2Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1651, 1615, 1595, 1515, 1436

実施例35.

5-(2-モルホリノエチル)アミノ-2-(2-モルホリノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物35)

化合物20 250mgとN-(2-アミノエチル)モルホリン2mlを実施例21と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩261mg(43.5%)を得た。

融点(℃): 253~254

元素分析(%): $C_{17}H_{18}N_6O \cdot 3.6HCl \cdot 2H_2O$

として

	C	H	N
計算値	48.89	6.41	12.67
実測値	48.95	6.30	12.29

	C	H	N
計算値	52.07	7.10	13.49
実測値	52.03	7.04	13.42

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm):

1.27 (6H, t, J=7.4Hz), 1.29 (6H, t, J=7.3Hz),
3.24 (8H, m), 3.37 (2H, t, J=6.7Hz), 3.58
(2H, t, J=6.5Hz), 3.69 (2H, t, J=6.7Hz),
4.04 (2H, t, J=7.1Hz), 4.77 (2H, s), 7.28
(1H, d, J=9.3Hz), 7.59 (1H, dt, J=0.9, 7.2
Hz), 7.97 (1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.26 (1H,
d, J=8.3Hz), 8.39 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz),
8.46 (1H, d, J=8.8Hz)

IR(KBr) cm^{-1} :

1651, 1617, 1598, 1568, 1520, 1430

実施例37.

5-(4-アミノブチル)アミノ-2-(4-アミノブチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物37)

化合物20 250mgをジオキサン20mlに溶

特開平2-76878 (22)

解し、1,4-ブタンジアミン0.9gを加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残液を2規定水酸化ナトリウム水溶液5mlに溶解し、ジエチルエーテル5mlおよび塩化ベンジルオキシカルボニル4mlを加え、室温下18時間攪拌した。反応液をエーテルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）に付し、5-（4-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル）アミノ-2-（4-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル）アミノメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン156mg（36.7%）を得た。

上記化合物156mgを2.5%臭化水素酸/酢酸溶液に溶解し、室温下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、水-メタノール-エタノールから再結晶し標記化合物75mg（45.9%）を得た。

融点（℃）：272～274

アミン3mlを実例21と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩83mg（19.2%）を得た。

融点（℃）：256～258

元素分析（%）： $C_{21}H_{24}N_6O \cdot 4.2HCl \cdot 1.9H_2O$ として

	C	H	N
計算値	44.58	6.06	14.85
実測値	44.64	5.77	14.66

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.61 (3H, d, J=4.9Hz), 2.93 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, q, J=6.6Hz), 4.94 (2H, s), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 7.60 (1H, dt, J=0.9, 7.6Hz), 7.96 (1H, dt, J=1.3, 7.8Hz), 8.30 (1H, d, J=8.1Hz), 8.35 (1H, dd, J=1.0, 8.1Hz), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ :

3418, 1651, 1615, 1598, 1567, 1514, 1462

実例39.

5-（3-ジメチルアミノプロピル）アミノ-2-（3-ジメチルアミノプロピル）アミノメチル-

元素分析（%）： $C_{21}H_{28}N_6O \cdot 3.2HBr \cdot 0.7CH_3CO_2H$ として

	C	H	N
計算値	41.42	5.21	11.88
実測値	41.59	5.35	11.89

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

1.66～1.84 (8H, s), 2.88 (4H, s), 3.19 (2H, s), 3.59 (2H, q, J=5.9Hz), 4.74 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=9.3Hz), 7.61 (1H, dt, J=1.0, 7.7Hz), 7.99 (1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 8.27 (1H, d, J=8.1Hz), 8.34 (1H, d, J=9.0Hz), 8.41 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ :

3420, 1651, 1615, 1594, 1572, 1519

実例38.

2-〔N-（2-アミノエチル）-N-メチル〕アミノメチル-5-（2-メチルアミノエチル）アミノ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン（化合物38）

化合物20 300mgとN-メチルエチレンジ-

ル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン（化合物39）

化合物20 400mgとN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン4mlを実例21と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩198mg（32.2%）を得た。

融点（℃）：241～243

元素分析（%）： $C_{21}H_{28}N_6O \cdot 3.2HCl \cdot 2.9H_2O$ として

	C	H	N
計算値	49.78	7.18	13.93
実測値	49.93	6.81	13.36

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.78 (6H, s), 2.79 (6H, s), 2.13 (2H, t, J=7.3Hz), 2.25 (2H, t, J=7.4Hz), 2.89 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.66 (4H, m), 5.17 (2H, s), 7.19 (1H, d, J=9.0Hz), 7.62 (1H, dt, J=0.9, 7.5Hz), 7.97 (1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=1.7, 9.4Hz), 8.44 (1H, d, J=9.0Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1651, 1596, 1570, 1479, 1401

実施例 40.

5-アプロモ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物40)

化合物24 270mgをクロロホルム27mlに溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン67mgを加え室温で一晩撹拌した。析出した結晶を濾取することにより標記化合物の臭化水素塩272mg(78.7%)を得た。

融点(℃): 222~224

元素分析(%): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	45.01	4.64	10.49
実測値	45.11	4.23	10.13

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

3.25 (8H, s), 3.37 (2H, s), 3.50~3.55 (2H, s), 3.97 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.18 (1H,

元素分析(%): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3.7\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	46.23	6.41	13.49
実測値	46.23	6.39	13.29

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

3.07 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.43~3.51 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.82~3.95 (4H, m), 3.95 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, t, $J=8.3$), 7.93 (1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

3400, 1656, 1598, 1567, 1515, 1454

実施例 42.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物42)

dd, $J=1.9, 7.6\text{Hz}$), 7.84~7.88 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1652, 1622, 1599, 1512, 1471

実施例 41.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物41)

化合物40 220mgをメタノール10mlに溶解し、2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール2mlを加え、1時間加熱還流下に撹拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール-イソプロパノールから結晶化し濾取した。これをメタノールに溶解させ塩化水素を含有するイソプロパノールを加え塩酸塩として結晶化し、さらにメタノール-エタノールから再結晶し標記化合物の塩酸塩183mg(71.6%)を得た。

融点(℃): 232~234

化合物41 155mgと濃塩酸18mgとを加熱、還流下に14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール-エタノールで結晶化した。さらにメタノール-エタノールで再結晶して標記化合物の塩酸塩94mg(64.4%)を得た。

融点(℃): 240~241

元素分析(%): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 4.2\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
計算値	46.12	5.89	14.03
実測値	46.27	5.89	13.82

NMR (DMSO- d_6) δ (ppm):

3.08 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.31 (6H, s), 3.50 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.82~3.87 (2H, m), 3.96~4.01 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J=1.2, 7.9\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.83 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 13.68 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} :

3400, 1657, 1625, 1595, 1575, 1513, 1468
実施例 4.3.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-
ブromo-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-
d,e]アクリジン-6-オン(化合物4.3)

化合物 2.4 1.00g とエチレンジアミン 2.2
ml を実施例 4.0 と同様反応させ、標記化合物の
臭化水素酸塩 1.04g (91.0%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.24~3.48 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.92 (2H,
s), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 8.3Hz), 7.83 (1H,
dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.90 (1H, t, J=8.3Hz),
7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 7.98 (3H, brs),
8.35 (1H, d, J=8.3Hz), 9.55 (1H, brs)

FAB-MS (m/z): 401(M⁺+1);

C₁₈H₁₇BrN₅O₂=400

実施例 4.4.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-
ブromo-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,
1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物4.4)

アミノ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-
d,e]アクリジン-6-オン(化合物4.5)

化合物 4.3 300mg と 2-(2-アミノエチル
アミノ)エタノール 3ml を実施例 4.1 と同様に
反応させ標記化合物の塩酸塩 142mg (42.8%)
を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.07 (2H, m), 3.24~3.44 (6H, m), 3.69 (2H, t,
J=5.1Hz), 3.89~3.94 (2H, m), 3.94 (3H, s),
4.73 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=2.7, 6.8Hz),
7.16 (1H, d, J=9.3Hz), 7.80~7.88 (2H, m),
8.34 (1H, d, J=8.8Hz), 9.87 (1H, t, J=6.2Hz)

FAB-MS (m/z): 425(M⁺+1);

C₂₀H₂₀N₅O₂=424

実施例 4.6.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-7-
ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエチル
アミノ)エチル]アミノ-6H-ピラゾロ[4,5,
1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物4.6)

化合物 4.5 125mg を濃塩酸 12ml に加え実

化合物 4.3 340mg を 4.8% 臭化水素酸水溶
液 4ml と 2.5% 臭化水素酸/酢酸溶液 8ml に加え
60℃ で 1 時間攪拌した後、反応液を冷却し、イ
ソプロパノールを加え、析出した結晶を回収した。
次いで、この結晶にクロロホルムと希硫酸ナトリ
ウム水溶液を加え、抽出し、クロロホルム層を濃
縮後、4 規定塩酸-エタノールで再結晶して標記
化合物の塩酸塩 144mg (48.2%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.29 (2H, t, J=6.4Hz), 3.47 (2H, t, J=6.3Hz),
4.88 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=0.8, 8.2Hz),
7.66 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.86 (1H, t, J=
8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.5Hz), 8.43 (3H, brs),
8.57 (1H, d, J=8.2Hz), 10.20 (1H, brs), 13.22
(1H, s)

FAB-MS (m/z): 387(M⁺+1);

C₂₁H₂₁BrN₅O₂=388

実施例 4.5.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-
[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]

実施例 4.2 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩
112mg (92.0%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.07 (2H, m), 3.24~3.47 (6H, m), 3.70 (2H, t,
J=5.0Hz), 3.95~3.98 (2H, m), 4.76 (2H, m),
6.89 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.24 (1H, d, J
=9.2Hz), 7.67 (1H, d, J=8.2Hz), 7.81 (1H, t,
J=8.2Hz), 8.47 (1H, d, J=8.9Hz), 9.27 (1H, t,
J=6.4Hz), 13.71 (1H, s)

EL-MS (m/z): 410(M⁺);

C₂₁H₂₄N₅O₂=410

実施例 4.7.

5-[2-(2-アミノエチルアミノ)エチル]
アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル
-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,
e]アクリジン-6-オン(化合物4.7)

化合物 4.3 200mg とジエチレントリアミン
2ml を実施例 4.1 と同様に反応させ標記化合物の
塩酸塩 130mg (55.1%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.17~3.28(2H, m), 3.29~3.33(6H, s), 3.45
(2H, t, J=6.4Hz), 3.85~3.95(2H, m), 3.95(3H,
s), 4.74(2H, s), 7.13(1H, dd, J=2.3, 7.4Hz),
7.20(1H, d, J=9.3Hz), 7.82~7.91(2H, m),
8.31(1H, d, J=9.0Hz), 8.36(4H, brs), 9.67
(1H, brs), 9.87(1H, t, J=6.2Hz), 10.04(1H,
brs)

EI-MS (m/z) : 423(M⁺);

C₂₂H₂₂N₂O₂=423

実施例 4 8.

5-(2-(2-アミノエチルアミノ)エチル)
アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル
-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,
e]アクリジン-8-オン(化合物48)

化合物47 110mgを4.8%臭化水素酸水溶液
1.0mlと2.5%臭化水素酸/酢酸溶液2mlに加
え100℃で3.5時間攪拌した後、反応液を冷却
し、イソプロパノールを加え析出した結晶を濾取
した。これを水-エタノールから再結晶し標記化
合物の臭化水素酸塩81mg(57.3%)を得た。

H. t, J=5.1 Hz)
7.07(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.24(1H, d,
J=8.1 Hz), 7.73(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.80
(1H, t, J=8.2 Hz), 8.25(1H, d, J=8.2 Hz),

EI-MS (m/z) : 445(M⁺);

C₂₂H₂₀N₄O₂=445

実施例 5 0.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル
-5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ
-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,
e]アクリジン-8-オン(化合物50)

化合物49 800mgとN,N-ジメチルエタ
レンジアミン10mlを、100℃で1時間攪拌し
た後、反応液を濃縮乾燥した。濃縮残液をイソプ
ロピルアルコールに懸濁した後濾取し、標記化合
物の結晶543mg(89.2%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.33(6H, s), 2.50~2.52(6H, m), 3.51~3.55
(6H, m), 3.93(3H, s), 4.08(2H, s), 6.86(1H,
d, J=9.0Hz), 7.03(1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 7.73
~7.81(2H, m), 8.10(1H, d, J=8.8Hz), 9.73(1

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.17~3.44(10H, m), 3.93~4.00(2H, m), 4.85
(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.2Hz), 7.29(1H, d, J
=9.5Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, t,
J=8.2Hz), 8.04(4H, brs), 8.43(1H, d, J=9.2
Hz), 9.02(1H, brs), 9.30(1H, t, J=5.4Hz),
9.57(1H, brs), 13.72(1H, s)

FAB-MS (m/z) : 410(M⁺+1);

C₂₂H₂₂N₄O₂=409

実施例 4 9.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル
-5-ブromo-7-メトキシ-6H-ピラゾロ
[4,5,1-d, e]アクリジン-8-オン(化合
物49)

化合物24 200mgとジエタノールアミン
250mgを実施例40と同様に反応させ、標記化
合物の結晶178mg(83.2%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.67(4H, t, J=5.9Hz), 3.53(4H, q, J=5.9Hz),
3.94(3H, s), 4.19(2H, s), 4.44(2H, t, J=4.9

H, t, J=5.1 Hz)

EI-MS (m/z) : 453(M⁺); C₂₂H₂₀N₄O₂=453

実施例 5 1.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル
-5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ
-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,
e]アクリジン-8-オン(化合物51)

化合物50 400mgを濃塩酸30mlに加え実
施例42と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩
420mg(88.7%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.86(6H, s), 3.36~3.43(6H, m), 3.91(4H, t,
J=4.9Hz), 4.04(2H, q, J=6.4Hz), 4.96(2H, s),
6.90(1H, dd, J=0.9, 8.2 Hz), 7.27(1H, d, J=
9.2Hz), 7.67(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H,
t, J=8.2Hz), 8.42(1H, d, J=9.2Hz), 9.25(1H,
t, J=8.4Hz), 13.86(1H, s)

EI-MS (m/z) : 439(M⁺); C₂₂H₂₂N₄O₂=439

実施例 5 2.

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-ビス

(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン (化合物52)

化合物49 400mgとエチレンジアミン4mlを実施例50と同様に反応させ、標記化合物の結晶325mg (85.3%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.65(4H, t, J=8.2Hz), 2.87~2.91(2H, m), 3.41~3.45(2H, m), 3.52(4H, t, J=6.2Hz), 3.92(3H, s), 4.07(2H, s), 8.87(1H, d, J=9.0 Hz), 7.01(1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 7.72~7.81(2H, m), 8.08(1H, d, J=8.8Hz), 9.84(1H, t, J=4.5Hz)

EI-MS (m/z) : 425(M⁺); C₂₃H₂₁N₃O₃=425

実施例53.

5-(2-アミノエチル) アミノ-2-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン (化合物53)

化合物52 300mgを濃硫酸30mlに加え実施例42と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩

3.95(3H, s), 4.20(4H, m), 4.48(2H, s), 7.07(1H, d, J=5.1Hz), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.78~7.85(2H, m), 8.23(1H, d, J=8.8Hz), 9.82(1H, t, J=6.2Hz)

FAIR-MS (m/z) : 490(M⁺+1);

C₂₈H₃₀N₆O₅=489

実施例55.

5-ブromo-2-ブromoメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン (化合物55)

化合物24 8.00gと25%臭化水素酸/酢酸溶液200mlを50℃で12時間反応させた後、水200mlを加え、析出した結晶をろ取した。その結晶をイソプロピルアルコールおよびイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥させ標記化合物の結晶7.72g (99.8%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ (ppm) :

4.90(2H, s), 6.90(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.59(1H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 7.67(1H, t, J=8.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.3Hz), 8.03(1H, d,

3.48mg (93.4%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.09~3.12(2H, m), 3.43~3.44(4H, m), 3.89~3.92(6H, m), 4.96(2H, s), 6.90(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.25(1H, d, J=9.2Hz), 7.68(1H, dd, J=0.9, 7.9Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.40(1H, d, J=9.2Hz), 9.28(1H, t, J=6.3Hz), 13.70(1H, s)

EI-MS (m/z) : 411(M⁺); C₂₁H₂₂N₄O₃=411

実施例54.

2-ビス(2-クロロエチル) アミノメチル-5-(2-ジメチルアミノエチル) アミノ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン (化合物54)

化合物50 50mgと塩化チオニル2mlを実施例9と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩52mg (84.0%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

2.85(3H, s), 2.86(3H, s), 3.25(4H, m), 3.38(2H, q, J=6.1Hz), 3.46(2H, t, J=6.1Hz),

J=8.3Hz), 13.20(1H, s)

EI-MS (m/z) : 407(M⁺+1);

C₂₆H₂₈Br₂N₄O₃=406

実施例56.

7-ヒドロキシ-5-(2-メルホリノエチル) アミノ-2-(2-メルホリノエチル) アミノメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン (化合物56)

化合物55 150mgとN-(2-アミノエチル)メルホリン1mlを65℃で40分間反応させた後、反応液を濃縮乾固した。濃縮残液を濃硫酸-メタノール-イソプロパノールで再結晶を2度繰り返し、標記化合物の塩酸塩183mg (80.8%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.20~3.73(14H, m), 3.80~4.10(10H, m), 4.77(2H, s), 6.88(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.27(1H, d, J=9.5Hz), 7.66(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.47(1H, d, J=9.2 Hz), 9.24(1H, t, J=6.3Hz), 10.18

(1H, brs), 11.60 (1H, brs), 13.67 (1H, s)
 EI-MS (m/z): 506 (M⁺); C₂₁H₂₄N₂O₅=506
 実施例 57.

5-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-〔2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル〕アミノメチル-8H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン (化合物 57)

化合物 55 200 mg をクロロホルム 8 ml に溶解し、2-(2-アミノエチルチオ)エタノール 0.6 g を加え室温で一晩攪拌した。反応液を水で洗浄した後、減圧濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=20:1) に付し、標記化合物 150 mg (68.3%) を得た。これを塩化水素を含むイソプロパノール溶液を用い常法によって塩酸塩とした。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.66 (2H, t, J=6.5Hz), 2.92 (2H, t, J=7.6Hz),
 3.37 (2H, t, J=7.6Hz), 3.58 (2H, t, J=6.5Hz),
 4.84 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=0.8, 8.2Hz),

8.81 (1H, d, J=7.9Hz), 8.94 (1H, d, J=9.2Hz), 7.58 (1H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, t, J=8.2Hz), 8.21 (1H, d, J=8.9Hz), 9.25 (1H, t, J=6.0Hz), 13.76 (1H, s)

EI-MS (m/z): 488 (M⁺); C₂₁H₂₂N₂O₅S=488
 実施例 59.

5-(2-アミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-〔2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル〕アミノメチル-8H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン (化合物 59)

化合物 57 150 mg とエチレンジアミン 1 ml を実施例 56 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 131 mg (78.2%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.65 (2H, t, J=6.6Hz), 2.93 (2H, t, J=8.7Hz),
 3.08~3.14 (2H, m), 3.32~3.40 (2H, m),
 3.57 (2H, t, J=6.6Hz), 3.88 (2H, q, J=6.3Hz),
 4.71 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 7.9Hz),
 7.23 (1H, d, J=9.2Hz), 7.66 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.22 (3H, brs),

7.64 (1H, d, J=7.3Hz), 7.85 (1H, t, J=8.2Hz),
 7.99 (1H, d, J=8.2Hz), 8.51 (1H, d, J=8.2Hz),
 9.74 (2H, brs), 13.23 (1H, s)

EI-MS (m/z): 447 (M⁺); C₂₁H₂₄N₄O₅S=447
 実施例 58.

7-ヒドロキシ-5-〔2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル〕アミノ-2-〔2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル〕アミノメチル-8H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン (化合物 58)

化合物 55 200 mg と 2-(2-アミノエチルチオ)エタノール 0.6 g を実施例 57 と同様に反応させ標記化合物の結晶 35 mg (14.8%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.58 (2H, t, J=6.9Hz), 2.86 (2H, t, J=6.4Hz),
 2.69 (2H, t, J=6.6Hz), 2.79 (2H, t, J=6.4Hz),
 2.91 (2H, t, J=6.7Hz), 3.51 (2H, t, J=6.9Hz), 3.59 (2H, t, J=6.5Hz), 3.72 (2H, q, J=6.5Hz), 4.15 (2H, s), 4.84 (1H, t, J=5.5

8.43 (1H, d, J=8.9Hz), 9.26 (1H, t, J=6.3Hz),
 9.78 (2H, brs), 13.73 (1H, s)

EI-MS (m/z): 427 (M⁺); C₂₁H₂₂N₄O₅S=427
 実施例 60.

5-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-〔2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル〕アミノメチル-8H-ピラゾロ〔4,5,1-d, e〕アクリジン-6-オン (化合物 60)

化合物 55 1.00 g をクロロホルム 200 ml とジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、2-(2-アミノエチルチオ)エタノール 5.2 g を加え室温で3時間攪拌した。反応液を水で洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=20:1) に付した後、さらにクロロホルム-イソプロパノールで再結晶して標記化合物 814 mg (78.9%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.97 (2H, t, J=5.0Hz), 3.60~3.63 (2H, m),
 3.69 (2H, t, J=5.0Hz), 3.74~3.77 (2H, m),

4.35(2H, s), 6.88(1H, dd, $J=2.1, 7.3\text{Hz}$),
7.61~7.70(2H, m), 7.73(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
8.09(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 13.31(1H, brs)

FAB-MS (m/z): 432($M^+ + 1$);

$C_{15}H_{15}BrN_2O_4=431$

実施例 6 1.

7-ヒドロキシ-5-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル)アミノ-2-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル)アミノメチル-8H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物 6 1)

化合物 6 0 1.10 mg と 2-(2-アミノエチル)エタノール 1 ml を実施例 5 8 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 1.21 mg (96.2%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.34(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.50~3.55(8H, m),
3.72~3.79(6H, m), 4.65(2H, brs), 4.70(2H, m),
6.88(1H, dd, $J=0.6, 8.2\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.79

7.67(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.81(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 8.24(3H, brs), 8.42(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),
9.27(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 9.68(2H, brs), 13.73(1H, s)

EL-MS (m/z): 411(M^+); $C_{21}H_{23}N_5O_4=411$

実施例 6 3.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル)アミノメチル-8H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物 6 3)

化合物 6 0 1.70 mg と 1,3-ジアミノプロパン 1 ml を実施例 5 6 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 1.40 mg (74.0%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.00(2H, quint., $J=7.0\text{Hz}$), 2.89~2.97(2H, m),
3.33(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.48~3.56(4H, m),
3.69(2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.78(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$),
4.71(2H, s), 6.89(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$),
7.13(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.66(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.81(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09(3H, brs), 8.38(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.27(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 9.65(2H, brs), 13.71(1H, s)

(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$),

9.29~9.32(1H, m), 9.56(2H, brs), 13.66(1H, s)

EL-MS (m/z): 456(M^+); $C_{23}H_{25}N_5O_4=456$

実施例 6 2.

5-(2-アミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル)アミノメチル-8H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物 6 2)

化合物 6 0 1.35 mg とエチレンジアミン 1 ml を 50℃で1時間反応させた後、イソプロパノール 10 ml を加え析出した結晶を回収することにより標記化合物 1.20 mg (93.3%) を得た。これを濃塩酸、メタノール、エタノールから再結晶し塩酸塩とした。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.09~3.13(2H, m), 3.33(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$),
3.48~3.57(4H, m), 3.78(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$),
3.88(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.72(2H, s), 6.90(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),

7.67(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.81(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 8.24(3H, brs), 8.42(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),
9.27(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 9.68(2H, brs), 13.73(1H, s)

EL-MS (m/z): 425(M^+); $C_{20}H_{21}N_5O_4=425$

実施例 6 4.

5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル)アミノメチル-8H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物 6 4)

化合物 6 0 1.70 mg と N, N-ジメチルエチレンジアミン 1 ml を実施例 5 8 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 1.16 mg (57.5%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.86(6H, s), 3.33(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.40(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.49~3.57(4H, m), 3.78(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.03(2H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 4.73(2H, s),
6.91(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.82(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 8.43(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.26(1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 9.63(2H, brs), 10.68(1H, brs),

13.71(1H, s)

EI-MS (m/z): 439 (M^+); $C_{22}H_{29}N_3O_4=439$

実施例 65.

7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-5-(2-メチルアミノエチル)アミノ-6H-ピラゾロ [4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 65)

化合物 60 170 mg をジメチルホルムアミド 1.7 ml に溶解し N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルエチレンジアミン 410 mg を加え 80 °C で 4 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を減圧下に濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (抽出液: クロロホルム: メタノール = 9:1) に付し、さらにクロロホルム-イソプロパノール-ジイソプロピルエーテルで結晶化し、5-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル]アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]

エチルアミノ)エチル]アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 66)

化合物 60 145 mg と 2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール 1 ml を実施例 58 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 155 mg (87.4%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.09(2H, t, J=5.2Hz), 3.26(2H, t, J=6.1Hz), 3.33(2H, t, J=5.2Hz), 3.49~3.55(4H, m), 3.70(2H, t, J=4.9Hz), 3.78(2H, t, J=5.0Hz), 3.93~4.01(2H, m), 4.72(2H, s), 5.33(1H, brs), 6.90(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.25(1H, d, J=9.5Hz), 7.67(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.43(1H, d, J=8.9Hz), 9.11(2H, brs), 9.28(1H, t, J=6.1Hz), 9.69(2H, brs), 13.72(1H, s)

EI-MS (m/z): 407 (M^+); $C_{22}H_{29}N_5O_4=407$

実施例 67.

アミノメチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d, e]

アクリジン-8-オン 156 mg (70.8%) を得た。

上記化合物 145 mg にメタノール 2 ml と濃塩酸 6 ml を加え 80 °C で 3 時間攪拌したのち反応液を減圧濃縮した。残液をメタノール-イソプロパノールから再結晶して、標記化合物の塩酸塩 98 mg (74.1%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.61(3H, s), 3.23(2H, t, J=6.4Hz), 3.36(2H, t, J=5.2Hz), 3.46~3.57(4H, m), 3.77(2H, t, J=5.3Hz), 3.95(2H, q, J=6.2Hz), 4.67(2H, s), 6.89(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.24(1H, d, J=9.2Hz), 7.65(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.41(1H, d, J=9.2Hz), 9.25(1H, t, J=6.3Hz), 13.70(1H, s)

FAB-MS (m/z): 426 ($M^+ + 1$): $C_{22}H_{29}N_5O_4=425$

実施例 68.

7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシ

5-ブromo-7-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 67)

化合物 55 500 mg とエタノールアミン 1.5 g を実施例 60 と同様に反応させ標記化合物の結晶 345 mg (73.0%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.69(2H, t, J=5.6Hz), 3.51(2H, q, J=5.3Hz), 4.28(2H, s), 4.55(1H, t, J=5.3Hz), 6.87(1H, dd, J=0.7, 8.2Hz), 7.59(1H, dd, J=0.7, 8.2Hz), 7.80(1H, t, J=8.2Hz), 7.87(1H, d, J=8.1Hz), 8.40(1H, d, J=8.2Hz)

EI-MS (m/z): 387 (M^+); $C_{21}H_{27}N_5O_4=387$

実施例 68.

5-[2-(2-アミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ [4,5,1-d, e] アクリジン-8-オン (化合物 68)

化合物 67 150 mg とエチレンジアミン 1 ml

を実施例56と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩144mg(84.8%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.07~3.13(2H, m), 3.19(2H, t, J=5.2Hz),
3.76(2H, t, J=5.0Hz), 3.88(2H, q, J=6.1Hz),
4.70(2H, s), 5.31(1H, brs), 6.89(1H, dd, J
=0.9, 8.2Hz), 7.23(1H, d, J=9.2Hz), 7.66(1H,
dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz),
8.26(3H, brs), 8.41(1H, d, J=8.9Hz), 9.26
(1H, t, J=6.4Hz), 9.63(2H, brs), 13.73(1H,
s)

EL-MS (m/z): 367(M⁺); C₁₆H₂₁N₃O₂=367

実施例69.

7-ヒドロキシ-5-(2-(2-ヒドロキシ
エチルアミノ)エチル)アミノ-2-(2-ヒド
ロキシエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ
[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物
69).

化合物67 150mgと2-(2-アミノエチ
ルアミノ)エタノール1mlを実施例56と同様に

応させた後、反応液を濃縮乾固した。濃縮残液に
水とクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層
を濃縮した後、濃縮液-メタノール-イソプロパ
ノールから再結晶し標記化合物の塩酸塩102mg
(49.5%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.06~2.26(4H, m), 2.75(6H, s), 2.78(6H, s),
3.15~3.24(6H, m), 3.65~3.72(2H, m), 4.67
(2H, s), 6.89(1H, dd, J=3.1, 8.2Hz), 7.13(1H,
dd, J=5.6, 8.7Hz), 7.68(1H, dd, J=4.7, 8.2Hz),
7.81(1H, dt, J=2.8, 5.3Hz), 8.45(1H, d, J=9.2
Hz), 9.22~9.29(1H, s), 9.97(1H, brs),
10.80(1H, brs), 13.71(1H, d, J=5.1Hz)

EL-MS (m/z): 450(M⁺); C₂₃H₂₄N₆O₂=450

実施例71.

2-(N, N-ジエチル)アミノメチル-5-
(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-7-ヒド
ロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アク
リジン-6-オン(化合物71)

化合物55 200mgをクロロホルム20mlに

反応させ標記化合物の塩酸塩168mg(89.9%)
を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.07~3.14(2H, m), 3.19~3.26(4H, m),
3.70(2H, t, J=5.2Hz), 3.76(2H, t, J=5.3Hz),
3.97(2H, q, J=6.4Hz), 4.70(2H, s), 5.33(1H,
brs), 6.89(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.25(1H,
d, J=8.2Hz), 7.66(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz),
7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.42(1H, d, J=9.2Hz),
9.12(2H, brs), 9.28(1H, t, J=6.4Hz), 9.62
(2H, brs), 13.73(1H, s)

FAB-MS (m/z): 412(M⁺+1);

C₂₁H₂₅N₅O₂=411

実施例70.

5-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ-
2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノメチ
ル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-
d, e]アクリジン-6-オン(化合物70)

化合物55 150mgとN, N-ジメチル-1,
3-プロパンジアミン1mlを65℃で40分間反

溶解しジエチルアミン1mlを加え室温で3時間反
応させた。反応液を濃縮しクロロホルム-エタノ
ールで再結晶して5-プロモ-2-(N, N-ジ
エチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-
ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オ
ン158mg(80.8%)を得た。

上記化合物145mgとN, N-ジメチルエチレ
ンジアミン1.5mlを実施例56と同様に反応させ
標記化合物の塩酸塩154mg(88.4%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

1.37(6H, t, J=7.2Hz), 2.86(6H, s), 3.27(6H,
q, J=7.0Hz), 3.40(2H, t, J=6.9Hz), 4.04(2H,
q, J=6.6Hz), 4.82(2H, s), 6.91(1H, dd, J=
1.1, 8.2Hz), 7.27(1H, d, J=9.2Hz), 7.67(1H,
dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz),
8.42(1H, d, J=8.9Hz), 9.26(1H, t, J=6.4Hz),
10.87(1H, brs), 11.08(1H, brs), 13.66(1H,
s)

EL-MS (m/z): 407(M⁺); C₂₀H₂₄N₆O₂=407

実施例 72.

5-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ
(4,5,1-d, e) アクリジン-8-オン (化合
物 72)

実施例 20 で得られる 5-ブロモ-2-メチル
-6H-ピラゾロ (4,5,1-d, e) アクリジン
-8-オン 8.52 g を無水メタノール 800 ml お
よび無水ジオキサン 550 ml に溶解し、ナトリウ
ムメトキシド 4.41 g を加え加熱還流下 1.5 時間
撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホル
ムに溶解後、10% クエン酸、飽和重曹水および飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。クロロホルム層を減圧濃縮し、残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ク
ロロホルム: アセトン = 20:1) に付し、さら
にクロロホルム-n-ヘキサンで結晶化して標記
化合物 6.00 g (収率 83.5%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):
2.69 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.29 (1H, d, J=7.8 Hz),
7.49 (1H, td, J=1.1, 7.6, 7.6 Hz), 7.88 (1H, td,

EI-MS (m/z): 344 (M⁺+1):

C₁₈H₁₁BrN₂O₂=343

実施例 74.

2-ブロモメチル-5-ヒドロキシ-6H-ピラ
ゾロ (4,5,1-d, e) アクリジン-8-オン (化
合物 74)

化合物 73 41.7 mg に 25% 臭化水素酸/酢酸
溶液 1.0 ml を加え、加熱還流下 20 分撹拌した。反
応液を減圧濃縮したのち残渣をクロロホルムに溶解
し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫
酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルム層を減圧濃
縮後、残渣をメタノール-ジクロロメタンから結晶
化することにより標記化合物 27.4 mg (収率 68.5
%) を得た。

NMR (CDCl₃; 90 MHz) δ (ppm):
4.89 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H,
td, J=1.5, 5.5, 8.2 Hz), 7.86 (1H, td, J=1.5,
6.9, 7.3 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.28 (1H,
dd, J=0.8, 8.2 Hz), 8.47 (1H, td, J=1.5, 7.9 Hz),
11.62 (1H, b)

J=1.4, 7.1, 8.3 Hz), 8.14 (1H, dd, J=0.7, 8.2
Hz), 8.23 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.29 (1H, dd, J=1.1,
8.1 Hz)

EI-MS (m/z): 264 (M⁺): C₁₆H₁₁N₂O₂=264

実施例 73.

2-ブロモメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾ
ロ (4,5,1-d, e) アクリジン-8-オン (化合
物 73)

化合物 72 0.39 g を四塩化炭素 33.5 ml に溶
解し、N-ブロモサクシニミド 31.8 mg および過
酸化ベンゾイル 3.8 mg を加え加熱還流下 1.8 時間撹
拌した。反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマト
グラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール =
100:1) で精製し、標記化合物 0.24 g (収率
47.0%) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):
4.20 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz),
7.67 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.82 (1H, t, J=7.3
Hz), 8.22 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8
Hz), 8.44 (1H, dd, J=0.9, 8.1 Hz)

実施例 75.

2-(2-アミノエチル) アミノメチル-5-
メトキシ-6H-ピラゾロ (4,5,1-d, e) ア
クリジン-8-オン (化合物 75)

化合物 73 30.0 mg を無水クロロホルム 7.0
ml に溶解し、N-ベンジルオキシカルボニルエチ
レンジアミン 1.70 g を加え、室温下 1.8 時間撹
拌し、さらに加熱還流下 1.1 時間撹拌した。反応
液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト
リウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液:
クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製し、
2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチ
ル) アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾ
ロ (4,5,1-d, e) アクリジン-8-オン 31.7
mg (収率 79.4%) を得た。

上記化合物 31.6 mg に 25% 臭化水素酸/酢酸
溶液 1.0 ml を加え、室温下 2.5 分撹拌した。生成
した沈殿物を回収し、水-メタノール-エタノー
ルから再結晶し標記化合物の 2 臭化水素酸塩 2.48

mg (収率73.8%)を得た。

NMR (D₂O) δ (ppm) :

3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.70(2H, t, J=8.9Hz),
3.98(2H, s), 4.68(3H, s), 6.89(1H, d, J=9.0Hz), 7.30(1H, b), 7.66(2H, b), 7.75(1H, dd, J=2.4, 6.1Hz), 7.89(1H, dd, J=3.5, 7.2Hz),

E1-MS (m/z) : 322(M⁺) ; C₁₁H₁₄N₂O₂=322

実施例76.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物78)

化合物75 120mgに2.5%臭化水素酸/酢酸溶液5mlを加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水-メタノール-エタノールから再結晶し標記化合物の2臭化水素酸塩86.8mg(収率75.8%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.25(2H, t, J=6.3Hz), 3.45(2H, t, J=6.9Hz),
4.91(2H, s), 7.25(1H, d, J=8.6Hz), 7.64(1H,

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.13(4H, b), 3.48(4H, b), 4.12(2H, s),
4.60(3H, s), 7.37(1H, d, J=9.0Hz), 7.55(1H, t, J=7.6Hz), 7.94(1H, t, J=7.7Hz),
8.22(1H, d, J=8.3Hz), 8.32(1H, dd, J=1.3, 7.2Hz), 8.42(1H, d, J=8.8Hz)

E1-MS (m/z) : 367(M⁺) ; C₁₆H₁₄N₄O₂=367

実施例78.

2-ビス(2-クロロエチル)アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物78)

化合物77の遊離体0.15gをクロロホルム41mlに溶解し、塩化チオニル5.5mlを加え、氷浴下10分間、次いで室温下1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=200:1)に付し、さらにクロロホルム-n-ヘキサンから

(d, J=1.4, 7.5, 8.4Hz), 8.06(1H, td, J=1.3,

7.2, 8.4Hz), 8.31(1H, d, J=8.1Hz), 8.41(1H,

dd, J=1.1, 7.9Hz), 8.47(1H, d, J=8.6Hz)

E1-MS (m/z) : 308(M⁺) ; C₁₇H₁₄N₄O₂=308

実施例77.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物77)

化合物73 0.60gをクロロホルム35mgに溶解し、ビス(エタノール)アミン2.8mlを加え加熱還流下40分攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=200:1)で精製し、標記化合物0.28g(収率58.1%)を得た。得られた標記化合物0.14gをクロロホルムに溶解し、5規定塩酸/イソプロパノールを数滴加え生成する沈殿を濾取し、標記化合物の塩酸塩112mg(収率35.5%)を得た。

結晶化し標記化合物111mg(収率72.2%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :

3.09(2H, t, J=6.6Hz), 3.65(2H, t, J=6.8Hz),
4.19(3H, s), 4.28(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.44(1H, td, J=1.1, 7.2, 8.1Hz),
7.79(1H, td, J=1.4, 7.7, 8.1Hz), 8.22(1H, dd, J=0.6, 8.3Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz),
8.53(1H, dd, J=1.5, 7.9Hz)

E1-MS (m/z) : 404(M⁺) :

C₂₀H₁₉Cl₂N₄O₂=404

実施例79.

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-アミノエチル)チオメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン(化合物79)

化合物73 322mgを無水テトラヒドロフラン26mlに溶解し、N-トリフェニルメチルアミノエタントール276mgおよび60%水酸化ナトリウム36.2mgを加え氷浴下40分、さらに室温下7.5時間攪拌した。反応液にジクロロメタン

を5.0 ml加え、1.0%クエン酸および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル=7:1）により精製し、5-ブロモ-2-（2-トリフェニルメチルアミノエチル）アミノメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン2.7 mg（収率53.4%）を得た。

上記化合物1.23 mgを無水クロロホルム2.5 mlに溶解しエチレンジアミン0.5 mlを加え、加熱還流下3.5時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：メタノール=9:1）で精製し5-（2-アミノエチル）アミノ-2-（2-トリフェニルメチルアミノエチル）チオメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン1.09 mg（収率91.8%）を得た。

上記化合物9.0 mgに9.9%ギ酸1 mlを加え室温

-6-オン1.42 mgを無水クロロホルム2 mlに溶解し、0.75 mlのN,N-ジメチルエチレンジアミンを加えた。実施例79と同様の操作により5-（2-ジメチルアミノエチル）アミノ-2-（2-トリフェニルメチルアミノエチル）アミノメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン1.40 mg（収率97.7%）を得た。

上記化合物1.40 mgおよび9.9%ギ酸1.5 mlを用い、実施例79と同様の操作により、標記化合物の2ギ酸塩9.5 mg（収率32.7%）を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.27(6H, s), 2.82(2H, t, J=6.0Hz), 2.75(2H, t, J=7.1Hz), 3.00(1H, t, J=6.6Hz), 3.55(2H, q, J=5.6Hz), 4.25(2H, s), 8.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.52(1H, t, J=7.6Hz), 7.90(1H, t, J=7.7Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.3Hz), 8.39(1H, d, J=8.1Hz), 9.62(1H, t, J=4.9Hz)

EI-MS (m/z): 395(M⁺); C₂₁H₂₂N₄O₅=395

下40分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え不溶物を除去した。水層を減圧濃縮したのち残液を水-エタノールから結晶化することにより標記化合物の2ギ酸塩5.22 mg（収率72.5%）を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.72(2H, t, J=6.8Hz), 2.95(4H, s), 3.65(2H, s), 4.24(2H, s), 7.03(1H, d, J=8.8Hz), 7.53(1H, t, J=7.6Hz), 7.91(1H, t, J=7.7Hz), 8.16(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=8.1Hz), 8.37(1H, d, J=7.1Hz), 9.64(1H, b)

EI-MS (m/z): 367(M⁺); C₁₈H₁₈N₄O₅=367

実施例80.

2-（2-アミノエチル）チオメチル-5-（2-ジメチルアミノエチル）アミノ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン（化合物80）

実施例79で得られる5-ブロモ-2-（2-トリフェニルメチルアミノエチル）アミノメチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン

実施例81.

2-（2-アミノエチル）アミノメチル-5,7-ジメトキシ-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン（化合物81）

実施例24で得られる5-ブロモ-7-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン5.0 mgを無水メタノール1 mlおよび無水ジオキサン2 mlに溶解し、2.8%ソジウムメトキサイド/メタノール溶液9.0 mgを加え加熱還流下2時間攪拌した。反応溶液にクロロホルムを加え1.0%クエン酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧濃縮し、析出した結晶を濾取し、5,7-ジメトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン-6-オン3.18 mg（収率77.7%）を得た。

上記化合物1.01 g, N-ブロモサクシンイミド0.67 gおよび過酸化ベンゾイル0.10 gを四塩化炭素6.00 mlに溶解し、実施例73と同様の操作により2-ブロモメチル-5,7-ジメトキシ

—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン0.61g (収率47.7%)を得た。

上記化合物104mgを無水ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、エチレンジアミン177mgを加え、室温下20分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をイソプロパノールで洗浄、次いでメタノールに溶解し、5規定塩酸/イソプロパノール溶液を数滴加えた。析出した結晶をろ取し、水—メタノール—エタノールから再結晶することにより標記化合物の2塩酸塩100.0mg (収率84.3%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.29(2H, t, J=5.1Hz), 3.45(2H, t, J=5.9Hz),
3.92(3H, s), 4.07(3H, s), 4.81(2H, s),
7.10(1H, dd, J=3.9, 9.5Hz), 7.40(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(2H, d, J=4.5Hz), 8.39(1H, b),
8.52(1H, d, J=8.8Hz)

EI-MS (m/z): 362(M⁺); C₁₆H₁₀N₄O₂=362

実施例82

2—ビス(2—ヒドロキシエチル)アミノメチ

実施例81で得られる2—プロモメチル—5,7—ジメトキシ—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン300mgを無水ジクロロエタン20mlに溶解し、-78℃に冷却下1M三臭化ホウ素/ジエチルエーテル溶液2.4mlを加え80℃で2時間攪拌した。反応液を氷水中にあげクロロホルムを加え抽出した。クロロホルム層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(抽出液:クロロホルム)により精製し、2—プロモメチル—5,7—ジヒドロキシ—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン224mg (収率81.2%)を得た。

上記化合物100mgを用いエチレンジアミン180mgを加え、以下実施例81と同様の操作により標記化合物の2塩酸塩108mg (92.0%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.28(2H, t, J=6.4Hz), 3.46(2H, t, J=6.6Hz),
4.83(2H, s), 6.93(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz),

ル—5,7—ジメトキシ—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン(化合物82)

実施例81で得られる2—プロモメチル—5,7—ジメトキシ—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン200mgを無水N,N—ジメチルホルムアミド5mlに溶解した。ビス(エタノール)アミン563mgを加え実施例81と同様の操作により標記化合物の2塩酸塩96.5mg (収率38.3%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

2.94(4H, t, J=5.1Hz), 3.74(4H, t, J=5.1Hz),
4.02(3H, s), 4.12(3H, s), 4.28(2H, s),
6.88(1H, d, J=8.1Hz), 7.08(1H, d, J=8.8Hz),
7.65(1H, t, J=8.3Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz),
8.05(1H, d, J=8.8Hz)

EI-MS (m/z): 397(M⁺); C₁₇H₁₀N₄O₂=397

実施例83

2—(2—アミノエチル)アミノ—5,7—ジヒドロキシ—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン(化合物83)

7.23(1H, d, J=8.9Hz), 7.68(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.85(1H, t, J=8.2Hz), 8.49(1H, dd, J=0.9, 8.7Hz)

EI-MS (m/z): 324(M⁺); C₁₇H₁₀N₄O₂=324

実施例84

2—ビス(2—ヒドロキシエチル)アミノ—5—ヒドロキシ—6H—ピラゾロ〔4,5,1-d,e〕アクリジン—6—オン(化合物84)

化合物74 190mgを無水クロロホルム6mlに溶解し、ビス(エタノール)アミン1mlを用い、実施例77と同様の操作により標記化合物の1塩酸塩49mg (収率21.6%)を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):

3.48(4H, t, J=5.1Hz), 3.92(4H, t, J=5.1Hz),
5.01(2H, s), 7.23(1H, d, J=8.6Hz), 7.62(1H, t, J=7.6Hz), 8.02(1H, t, J=8.3Hz), 8.34(1H, d, J=7.8Hz), 8.39(1H, dd, J=1.2, 8.1Hz),
8.48(1H, d, J=8.8Hz), 10.42(1H, b)

EI-MS (m/z): 354(M⁺+1);

C₁₈H₁₀N₄O₂=353

参考例1.

注射用製剤例

実施例28で得られる化合物5mgを10ml用無菌褐色バイアルに分注し無菌粉末製剤とする。これを用時滅菌生理食塩水5mlを加え充分振盪操作して溶解し、注射液を調製する。

参考例2.

錠剤製剤例

実施例29の化合物10mg、ラクトース170mg、ボナトスターチ20mg、ヒドロキシプロピルセルロース4mg、ステアリン酸マグネシウム1mgの配合割合で常法により錠剤を調製する。

参考例3.

坐剤製剤例

実施例22の化合物20mg、ウィテブゾールH-15(ダイナマイトノーベル社製)750mg、ウィテブゾールE-75(ダイナマイトノーベル社製)320mgの配合割合で常法により坐剤を調製する。

発明の効果

本発明によれば、化合物(1)およびその薬理上許容される塩は抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として利用され得る。

特許出願人 (102)協和醗酵工業株式会社

代表者 加藤 幹夫



手続補正書(自発)

平成1年8月9日



特許庁長官殿

1.事件の表示

平成1年特許願第1,355,52号

2.発明の名称

ピラゾロアクリドン誘導体

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102)協和醗酵工業株式会社

(TEL: 03-282-0036)

代表者 加藤 幹夫



4.補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

5.補正の内容

(1) 明細書第13頁13行目の「ジメチルスルホキシド」を「ジメチルスルホキシド」に訂正し、8.10

(2) 同書中、第23~28頁までの第1表中各頁上欄の「R, R, R₁」を「R¹, R², R³」に訂正する。

(3) 同書中、第24頁表中の化合物番号14の

「NHCOCH₃」を「NHCOCP₃」に訂正する。

(4) 同書中、第32頁3行目の「ddy マウス」を「ddi 雄マウス」に訂正する。

(5) 同書中、第32頁3行目の「腹腔内」を「尾静脈内」に訂正する。

(6) 同書中、第32頁4行目の「5匹」を「10匹」に訂正する。

(7) 同書中、第32頁5~6行目の「ペーレンス・ケルバー法」を「プロビット法」に訂正する。

(8) 同書中、第48頁11行目の「1-(2-カルボキシフェニル)」を「6-アミノ-1-(2-カルボキシフェニル)」に訂正する。

(9) 同書中、第72頁10行目の「3.69(2H, quint, J=6.6Hz)」を「3.69(2H, q, J=6.6Hz)」に訂正する。

(10) 同書中、第74頁5~6行目の「N, N-ジメチルエチレンジアミン」を「2-ジメチルアミ



ノエタノール」に訂正する。

00 同書中、第74頁下から5行目の「6.86(1H, d, J=8.1Hz)」を「6.88(1H, d, J=8.1Hz)」に訂正する。

02 同書中、第89頁11行目の「7.85(1H, t, J=8.3)」を「7.85(1H, t, J=8.3Hz)」に訂正する。

03 同書中、第107頁13行目の「実施例56」を「実施例59」に訂正する。

00 同書中、第109頁12行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

39 同書中、第110頁11行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

09 同書中、第113頁8行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

00 同書中、第115頁1行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

00 同書中、第115頁最下行の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

09 同書中、第117頁11行目の「7.81(1H, dt, J=2.8, 5.3Hz)」を「7.81(1H, dt, J=2.8, 8.0Hz)」

に訂正する。

09 同書中、第117頁下から5行目の「2-(N,N-ジエチル)アミノメチル」を「2-ジエチルアミノメチル」に訂正する。

(21) 同書中、第118頁3～4行目の「5-プロモ-2-(N,N-ジエチル)アミノメチル」を「5-プロモ-2-ジエチルアミノメチル」に訂正する。

(22) 同書中、第118頁8行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

(23) 同書中、第119頁最下行の「7.49(1H, td, J=1.1, 7.6, 7.6Hz), 7.88(1H, td, J=1.1, 7.6, 7.6Hz), 7.88(1H, ddd, J=1.1, 7.6, 7.6Hz)」に訂正する。

(24) 同書中、第121頁1～2行目の「344(M⁺); C₁₄H₁₁BrN₂O₂=343」を「342(M⁺); C₁₄H₁₁BrN₂O₂=342」に訂正する。

(25) 同書中、第121頁下から4行目の「td, J=1.5, 5.5, 8.2Hz), 7.86(1H, td, J=1.5, J=1.5, 5.5, 8.2Hz), 7.86(1H, ddd, J=1.5, J=1.5, 5.5, 8.2Hz)」に訂正する。

(26) 同書中、第121頁下から2行目の「8.47(1H, td, J=1.5, ……」を「8.47(1H, dd, J=1.5, ……」に訂正する。

(27) 同書中、第121頁最下行の「11.62(1H, b)」を「11.62(1H, brs)」に訂正する。

(28) 同書中、第123頁5行目の「7.30(1H, b), 7.56(2H, b)」を「7.30(1H, brs), 7.56(2H, brs)」に訂正する。

(29) 同書中、第124頁1行目の「td, J=1.4, 7.5, 8.4Hz), 8.06(1H, td, J=1.3, J=1.3, 8.4Hz), 8.06(1H, ddd, J=1.3, J=1.3, 8.4Hz)」に訂正する。

(30) 同書中、第125頁2行目の「3.13(4H, b), 3.48(4H, b)」を「3.13(4H, brs), 3.48(4H, brs)」に訂正する。

(31) 同書中、第126頁8行目の「7.44(1H, td, J=1.1, ……」を「7.44(1H, ddd, J=1.1, ……」に訂正する。

(32) 同書中、第126頁7行目の「7.79(1H, td, J=1.4, ……」を「7.79(1H, ddd, J=1.4, ……」に訂正する。

(33) 同書中、第126頁10～11行目の「404(M⁺); C₁₄H₁₁Cl₂N₂O₂=404」を「403(M⁺); C₁₄H₁₁Cl₂N₂O₂=403」に訂正する。

(34) 同書中、第126頁下から5行目の「化合物73」を「化合物20」に訂正する。

(35) 同書中、第128頁10行目の「8.22(1H, d, J=8.1Hz), ……」の後に「8.35(2H, s), ……」を追加する。

(36) 同書中、第128頁11行目の「9.64(1H, b)」を「9.64(1H, brs)」に訂正する。

(37) 同書中、第131頁下から5行目の「8.39(1H, b)」を「8.39(1H, brs)」に訂正する。

(38) 同書中、第131頁最下行の「2-ビス(2-ヒドロキシエチル)…」を「2-ビス(2-ヒドロキシエチル)…」に訂正する。

(39) 同書中、第137頁下から2行目の「10.42(1H, b)」を「10.42(1H, brs)」に訂正する。